

EUCAST

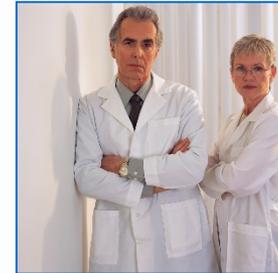


Contenu de la présentation

- Pourquoi des "valeurs (concentrations) critiques" et LES problèmes...
- Le PK/PD (un rappel)
- Pourquoi et comment l'EUCAST
(European Committee for Antibiotic Susceptibility Testing)
- Du côté de l'Oncle Sam... (CLSI / FDA)
- Le futur et ce que VOUS pouvez faire...

Vous avez dit "valeur critique" ?

- Un chiffre 'magique' obtenu par le microbiologiste sur base d'un examen *in vitro* et qui a pour but de prédire si l'antibiotique sera ou non efficace *in vivo*.
- Les résultats microbiologiques sont obtenus sous forme de variable continue¹, mais ces données sont traduites pour le clinicien en
 - sensible ... (S)
 - intermédiaire... (I)
 - résistant ... (R)



qui est ce que **clinicien** recevra !

¹ diamètres; parfois convertis en CMI; les automates mesurent des vitesses de croissance...

Mais à quoi peuvent (bien) servir des valeurs (concentrations) critiques?

Franchement, je me le suis souvent demandé ...

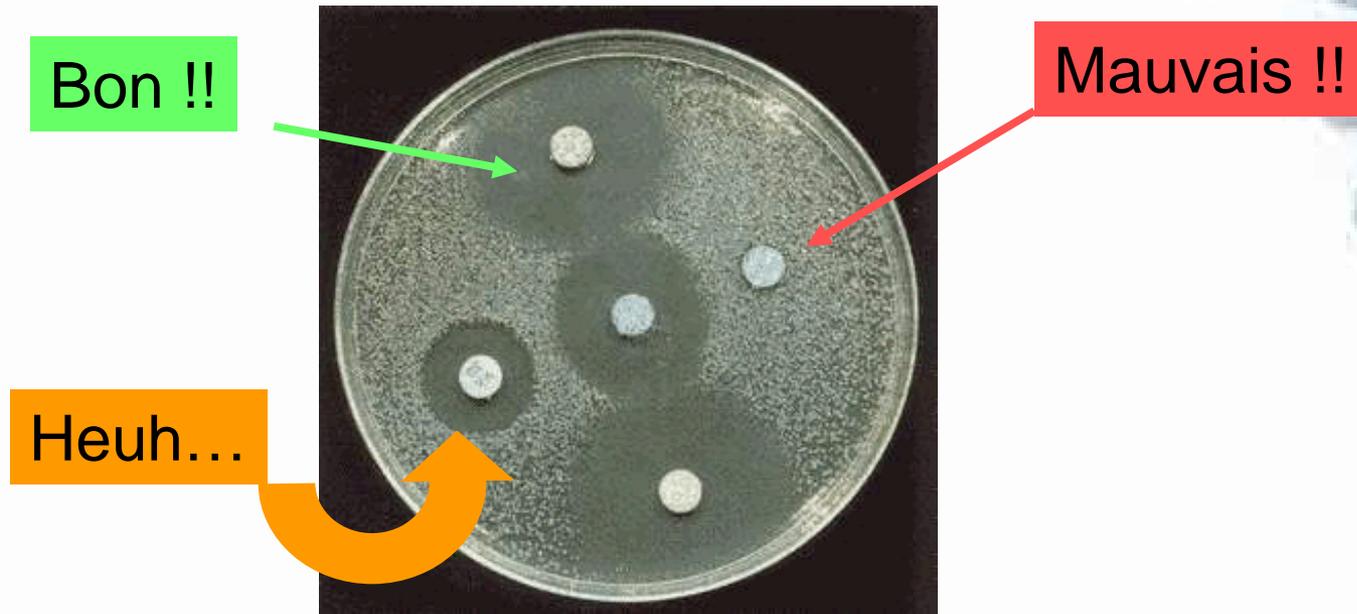


Pourquoi donc des concentrations critiques?

Peut-être parce que...

1. les médecins aiment savoir si la bactérie est **bonne** ou **mauvaise** ...
2. les Autorités aiment pouvoir dire "**Faites ceci**" et "**Ne faites pas cela**" ...
3. l'Industrie aime pouvoir dire "**Je peux**" et "**Je ne peux pas**"
4. les avocats aiment pouvoir vous déclarer **coupable** of **innocent** ...
5. les microbiologistes voudraient donner à tous des **réponses simples** ...

Des réponses simples ?



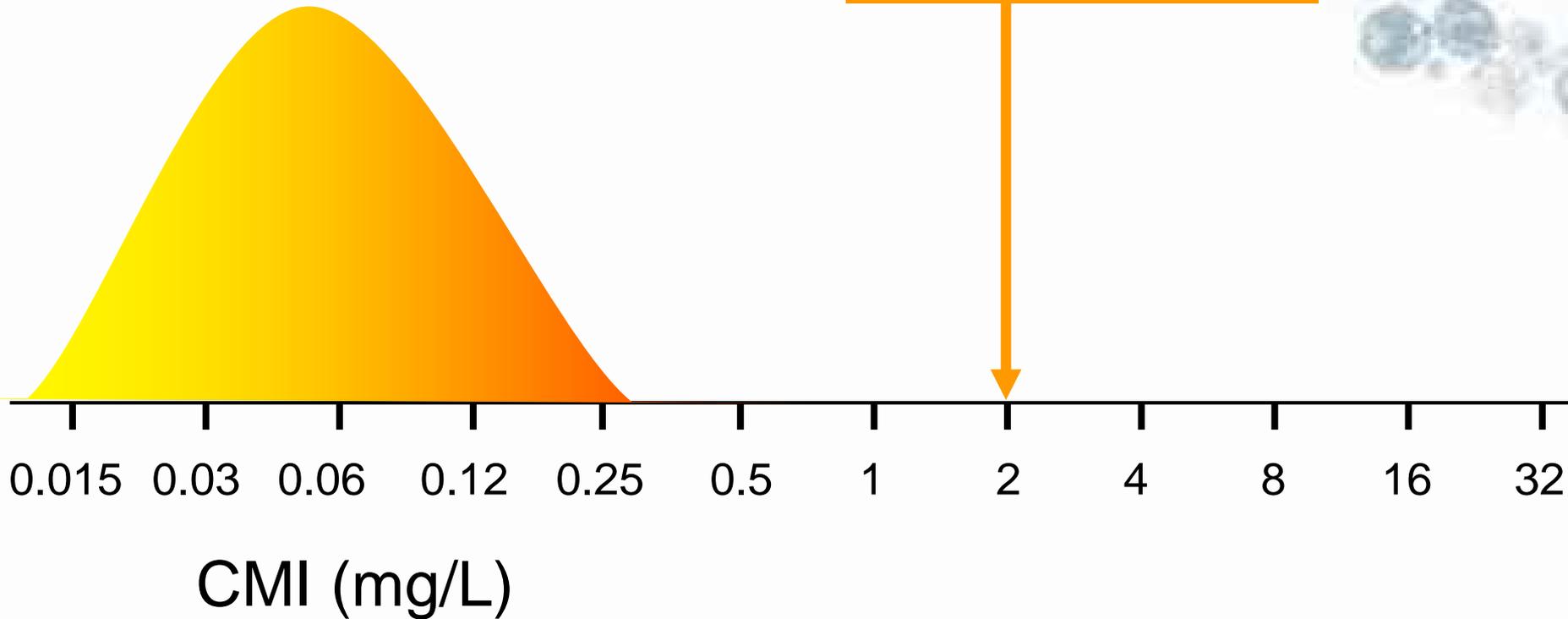
Mais que veut dire "bon" ?



C'est facile !

Bon !!

concentration sérique



Le bon et le mauvais

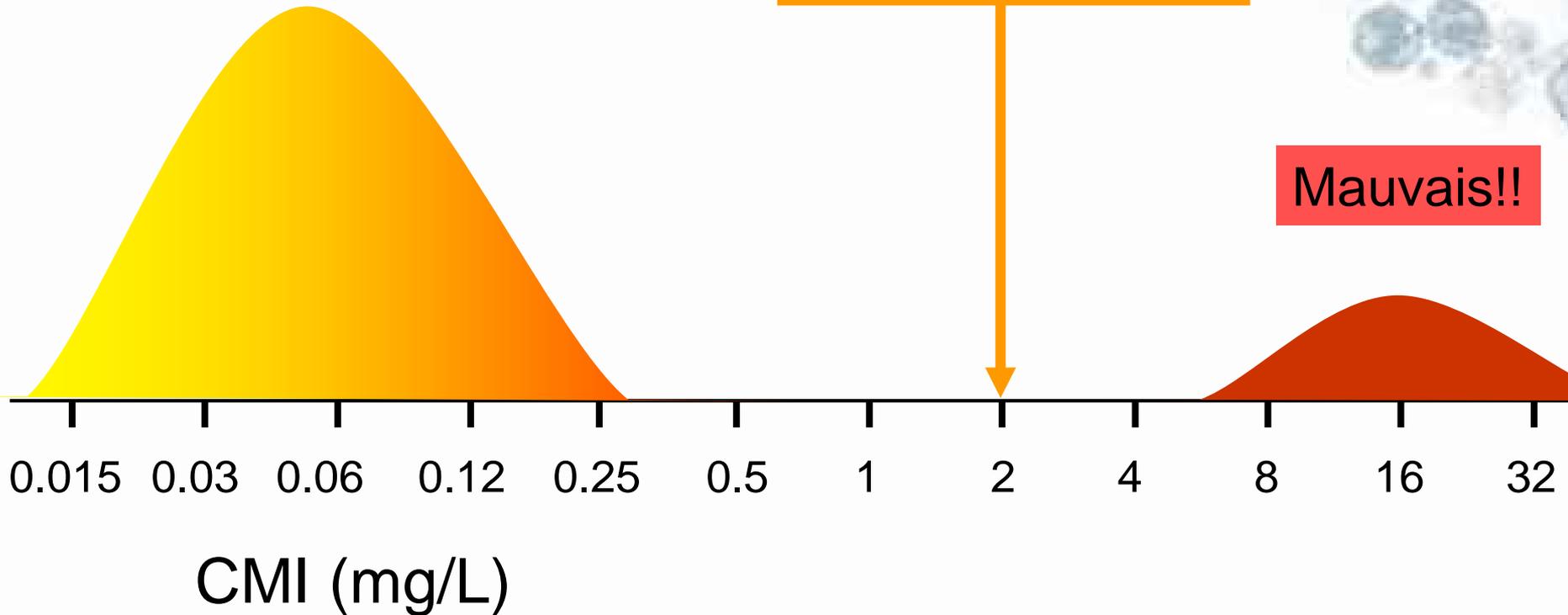
C'est encore facile!



Bon !!

concentration sérique

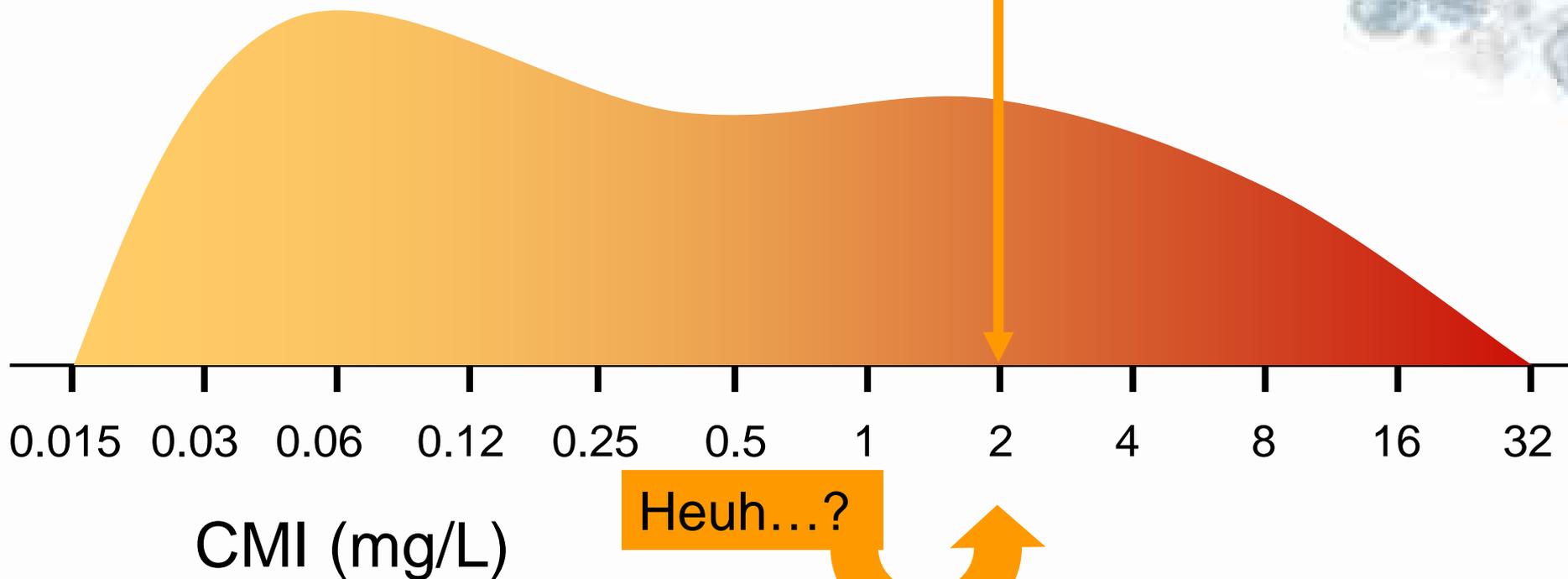
Mauvais!!



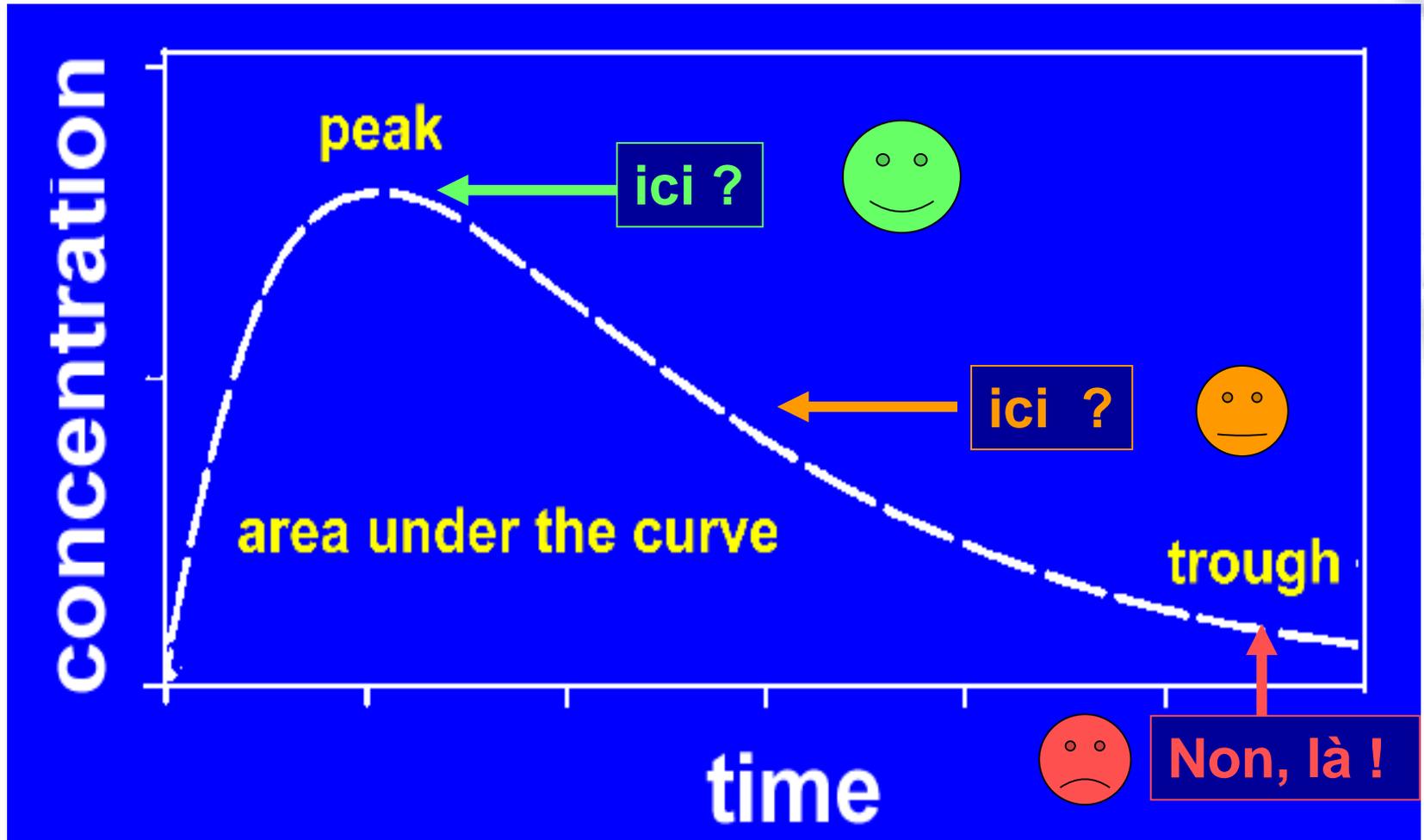
Et maintenant ?

Moins facile ...

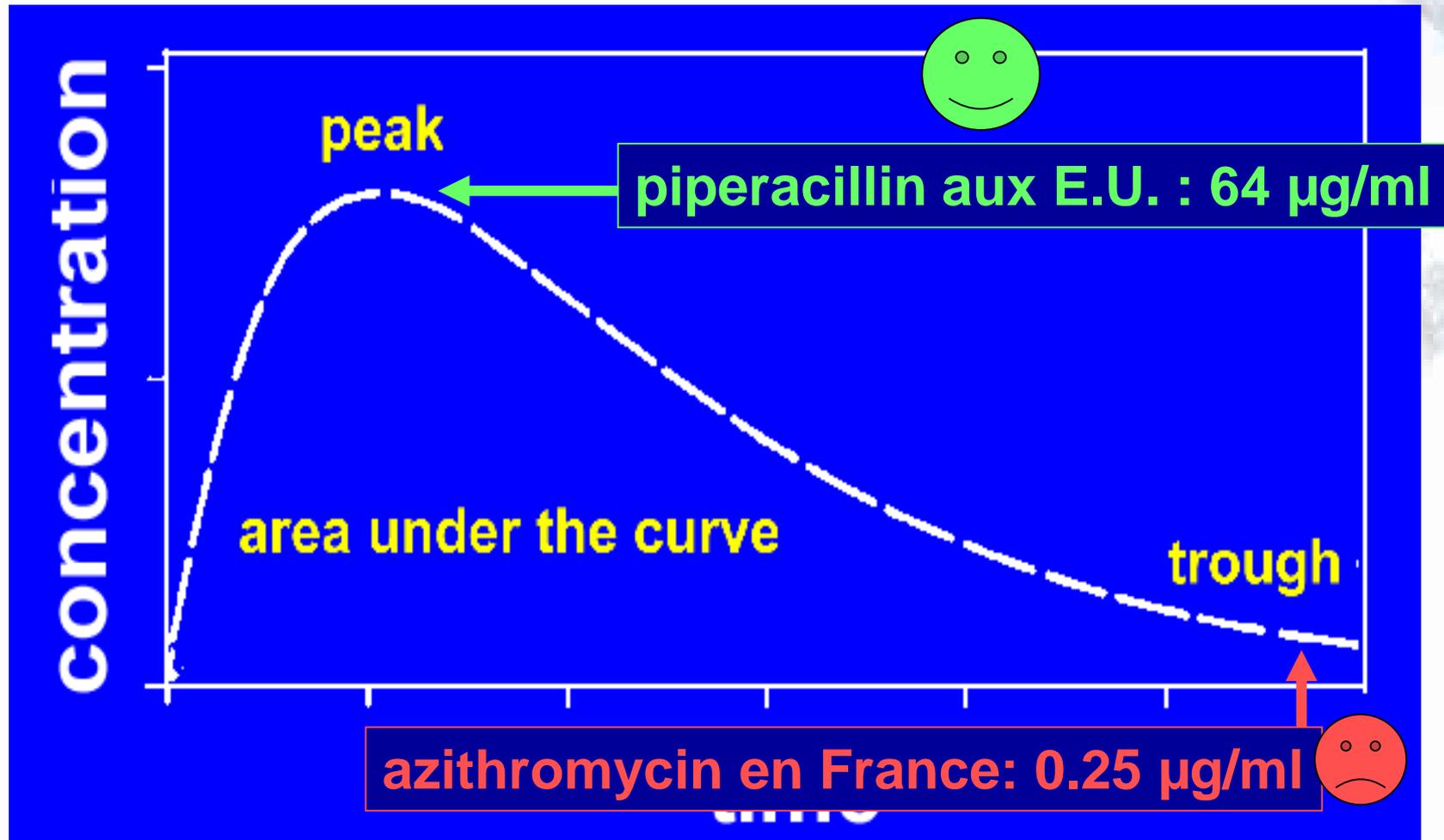
concentration sérique



Où devrait se trouver la concentration critique par rapport au taux sérique ?



Pic ou vallée ? Un exemple de différence entre Français et Américains ...



Mais aussi entre Européens ...



From Mouton, 8th ISAP symposium, Nijmegen, 2001

Quelle était donc la situation ?

- L'Europe avait différentes commissions pour établir les concentrations critiques ... et, dès lors, des valeurs différentes pour le même antibiotique... *



* En l'absence de commission nationale, un grand nombre de pays européens utilisaient les points critiques du NCCLS ...
(National (US) Committee for Clinical Laboratory Standards)

Un exemple simple en Europe

| cefotaxime vs. <i>E.coli</i> | | S_{\leq} / R |
|------------------------------|-------------|----------------|
| BSAC | Royaume-Uni | 2 / ≥ 4 |
| CA-SFM | France | 4 / > 32 |
| CRG | Pays-Bas | 4 / > 16 |
| DIN | Allemagne | 2 / ≥ 16 |
| NWGA | Norvège | 1 / ≥ 32 |
| SRGA | Suède | 0.5 / ≥ 2 |

Néanmoins, ces concentrations critiques étaient utilisées quotidiennement par les microbiologistes pour éclairer les cliniciens à propos de la sensibilité des bactéries qu'ils devaient combattre.



L'Amérique était-elle mieux?

| cefotaxime vs. <i>E.coli</i> | | S_{\leq} / R |
|------------------------------|-------------|----------------|
| BSAC | Royaume-Uni | 2 / ≥ 4 |
| CA-SFM | France | 4 / > 32 |
| CRG | Pays-Bas | 4 / > 16 |
| DIN | Allemagne | 2 / ≥ 16 |
| NWGA | Norvège | 1 / ≥ 32 |
| SRGA | Suède | 0.5 / ≥ 2 |
| | | |
| NCCLS | Etats-Unis | 8 / ≥ 64 |



Yes, you can !



the US doctor can treat all patients !



| | | |
|-------|------------|---------------|
| NCCLS | Etats-Unis | 8 / ≥ 64 |
|-------|------------|---------------|

Est-ce que **VOUS** voulez-faire ?

Vous avez dit "EUCAST" ?

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing



- **créé en 1997**
- **avec le soutien de**
 - **European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)**
 - **Les commissions nationales de détermination des points critiques en Europe (GB, F, D, NL, N, S)**
- **financé par**
 - **ESCMID**
 - **Les commissions nationales**
 - **DG-SANCO de l'Union Européenne (E-CDC vanaf 2008)**

Buts de l'EUCAST

- **En Europe**
 - **détermination au niveau européen** de critères nécessaires pour mener les études de surveillance de la résistance (épidémiologie)
 - détermination **de points critiques cliniques** pour les antibiotiques disponibles et pour les nouvelles molécules de façon **harmonisée**
 - **standardisation des méthodes**
 - **coopération** avec les groupes et sociétés scientifiques s'occupant de l'évaluation de la sensibilité des bactéries au niveau épidémiologique
 - **conseiller l'Union Européenne** en tout ce qui concerne l'interprétation des données provenant des études citées ci-dessus
- **Dans le monde**
 - collaborer avec les autres institutions et groupes (par ex. le CLSI [nouveau nom du NCCLS]) afin de tenter d'arriver à des consensus internationaux sur les méthodes, et si possible, sur les points critiques.



EUCAST 1ère étape: definition d'un "cut off" épidémiologique

(Souches sauvages)

- Un micro-organisme est considéré comme "wild type" en l'absence de mécanisme de résistance (mutation ou acquisition) vis-à-vis de l'antibiotique considéré
- La distribution des CMI des souches sauvages est établie sur base des données provenant de tous les laboratoires qui acceptent de les confier à l'EUCAST (tous les laboratoires peuvent collaborer; cette collaboration n'enlève aucun droit de publication ou autre au laboratoire)
- Ceci permet de déterminer la distribution de fréquence des souches sauvages et de définir ainsi la valeur du "cut-off" épidémiologique
- Un isolat clinique sera catalogué "sauvage" ou "non-sauvage" en fonction de sa place dans (ou hors) de la distribution des souches sauvages

Les "cut-off" épidémiologiques sont des constantes pour l'espèce considérée ...

Eucast2 - Mozilla Firefox

File Edit View History Bookmarks Tools Help

http://217.70.33.99/Eucast2/SearchController/search.jsp?action=performSearch&BeginIndex=0&Micdf=mic&NumberI

EUCAST Eucast2

Menu Login

Antimicrobial wild type distributions of microorganisms

Search

Method: MIC Disc diffusion

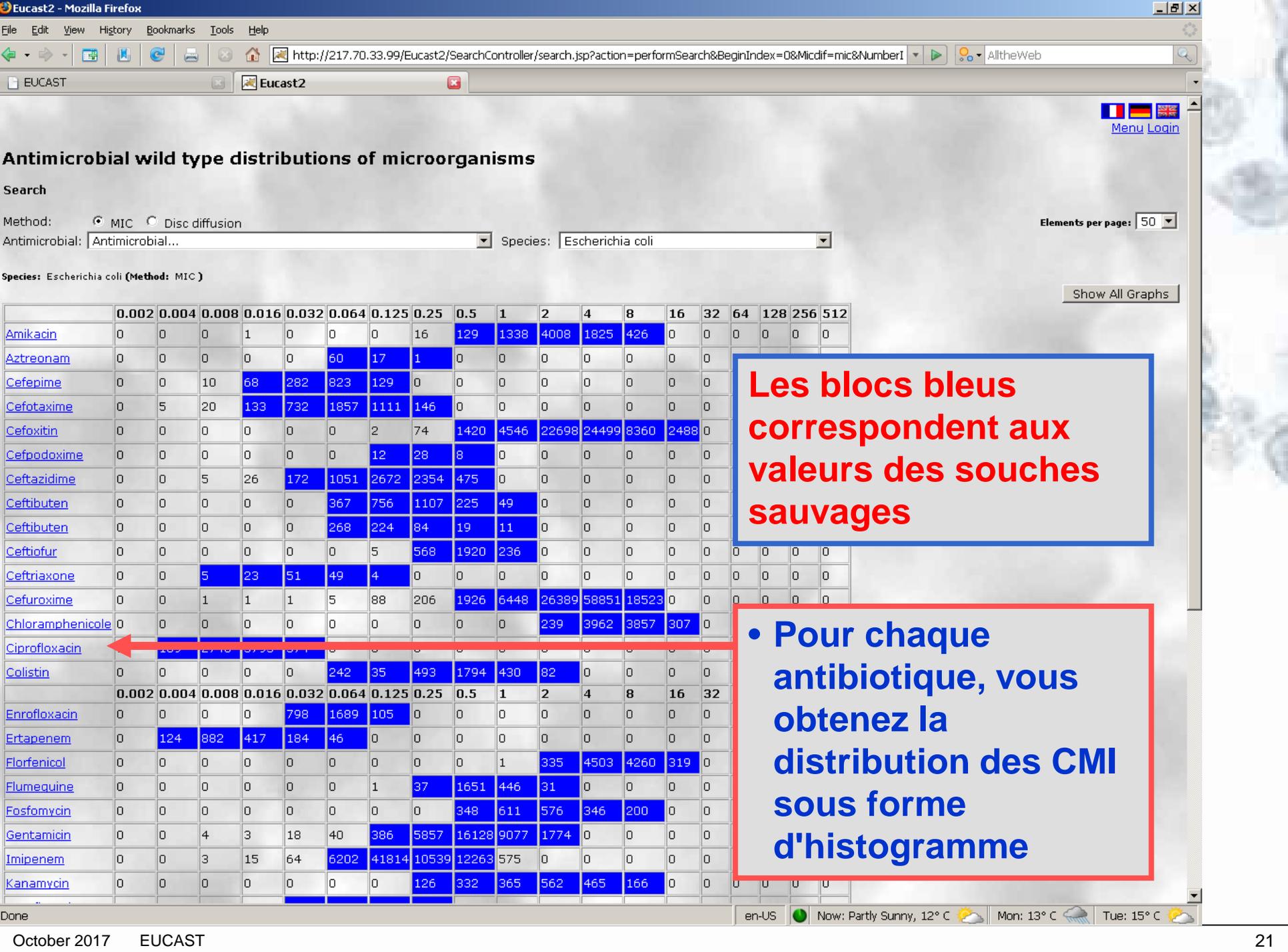
Antimicrobial: Antimicrobial... Species: Escherichia coli

Elements per page: 50

Species: Escherichia coli (Method: MIC)

<http://www.eucast.org>

- Choisissez un antibiotique ou un micro-organisme... et quelques secondes plus tard, apparait une Table avec la distribution des CMI ...



Antimicrobial wild type distributions of microorganisms

Search

Method: MIC Disc diffusion

Elements per page: 50

Antimicrobial: Antimicrobial... Species: Escherichia coli

Species: Escherichia coli (Method: MIC)

Show All Graphs

| | 0.002 | 0.004 | 0.008 | 0.016 | 0.032 | 0.064 | 0.125 | 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 | 64 | 128 | 256 | 512 |
|---------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|-------|-------|-------|------|----|----|-----|-----|-----|
| Amikacin | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 16 | 129 | 1338 | 4008 | 1825 | 426 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Aztreonam | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 60 | 17 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Cefepime | 0 | 0 | 10 | 68 | 282 | 823 | 129 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Cefotaxime | 0 | 5 | 20 | 133 | 732 | 1857 | 1111 | 146 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Cefoxitin | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 74 | 1420 | 4546 | 22698 | 24499 | 8360 | 2488 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Cefpodoxime | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 12 | 28 | 8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ceftazidime | 0 | 0 | 5 | 26 | 172 | 1051 | 2672 | 2354 | 475 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ceftibuten | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 367 | 756 | 1107 | 225 | 49 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ceftibuten | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 268 | 224 | 84 | 19 | 11 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ceftiofur | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 568 | 1920 | 236 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ceftriaxone | 0 | 0 | 5 | 23 | 51 | 49 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Cefuroxime | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 5 | 88 | 206 | 1926 | 6448 | 26389 | 58851 | 18523 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Chloramphenicol | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 239 | 3962 | 3857 | 307 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ciprofloxacin | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Colistin | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 242 | 35 | 493 | 1794 | 430 | 82 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 0.002 | 0.004 | 0.008 | 0.016 | 0.032 | 0.064 | 0.125 | 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 | | | | |
| Enrofloxacin | 0 | 0 | 0 | 0 | 798 | 1689 | 105 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ertapenem | 0 | 124 | 882 | 417 | 184 | 46 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Florfenicol | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 335 | 4503 | 4260 | 319 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Flumequine | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 37 | 1651 | 446 | 31 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Fosfomycin | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 348 | 611 | 576 | 346 | 200 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Gentamicin | 0 | 0 | 4 | 3 | 18 | 40 | 386 | 5857 | 16128 | 9077 | 1774 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Imipenem | 0 | 0 | 3 | 15 | 64 | 6202 | 41814 | 10539 | 12263 | 575 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Kanamycin | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 126 | 332 | 365 | 562 | 465 | 166 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

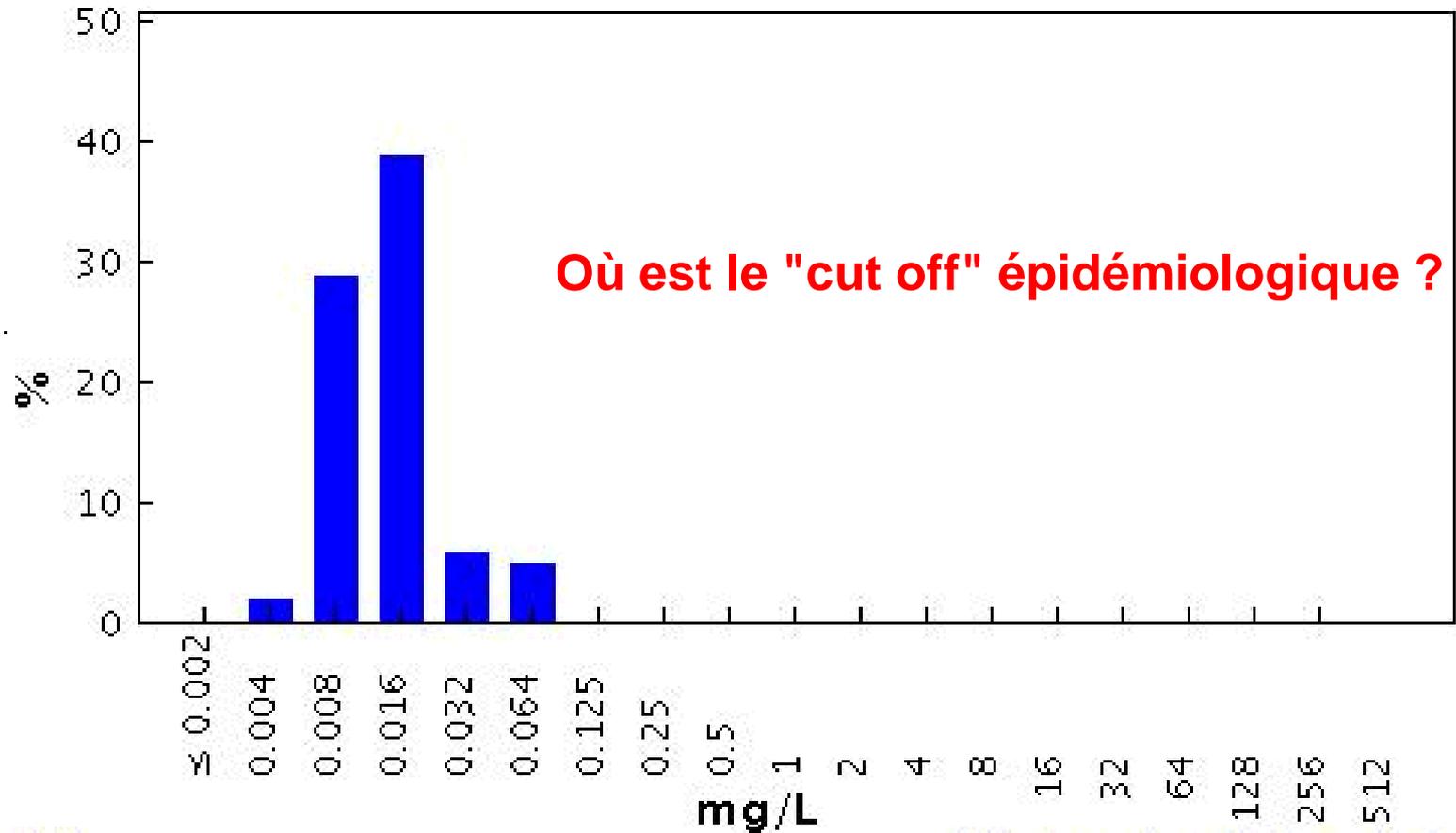
Les blocs bleus correspondent aux valeurs des souches sauvages

• Pour chaque antibiotique, vous obtenez la distribution des CMI sous forme d'histogramme

Ciprofloxacin / Escherichia coli

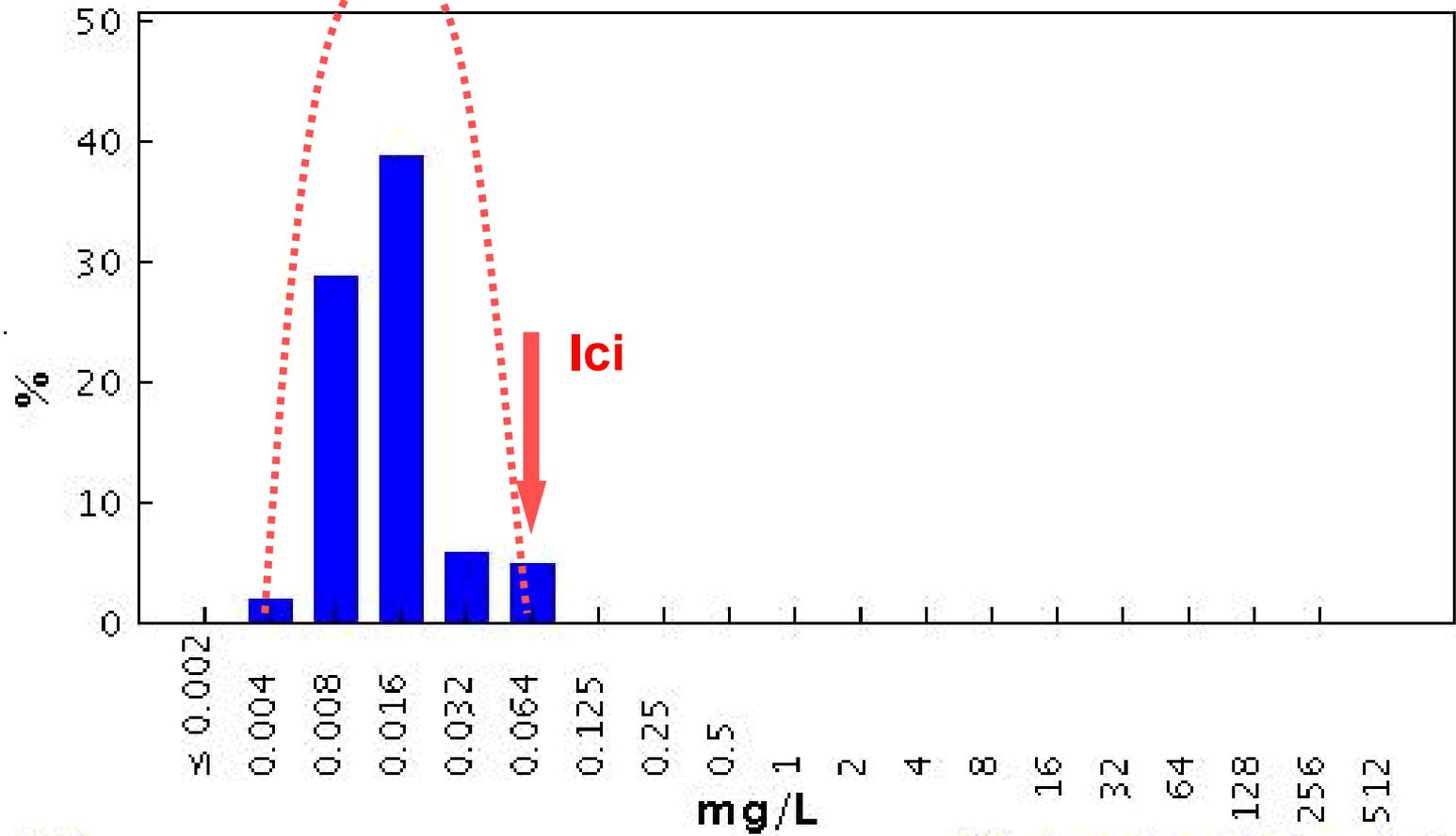
Antimicrobial wild type distributions of microorganisms - reference database

EUCAST



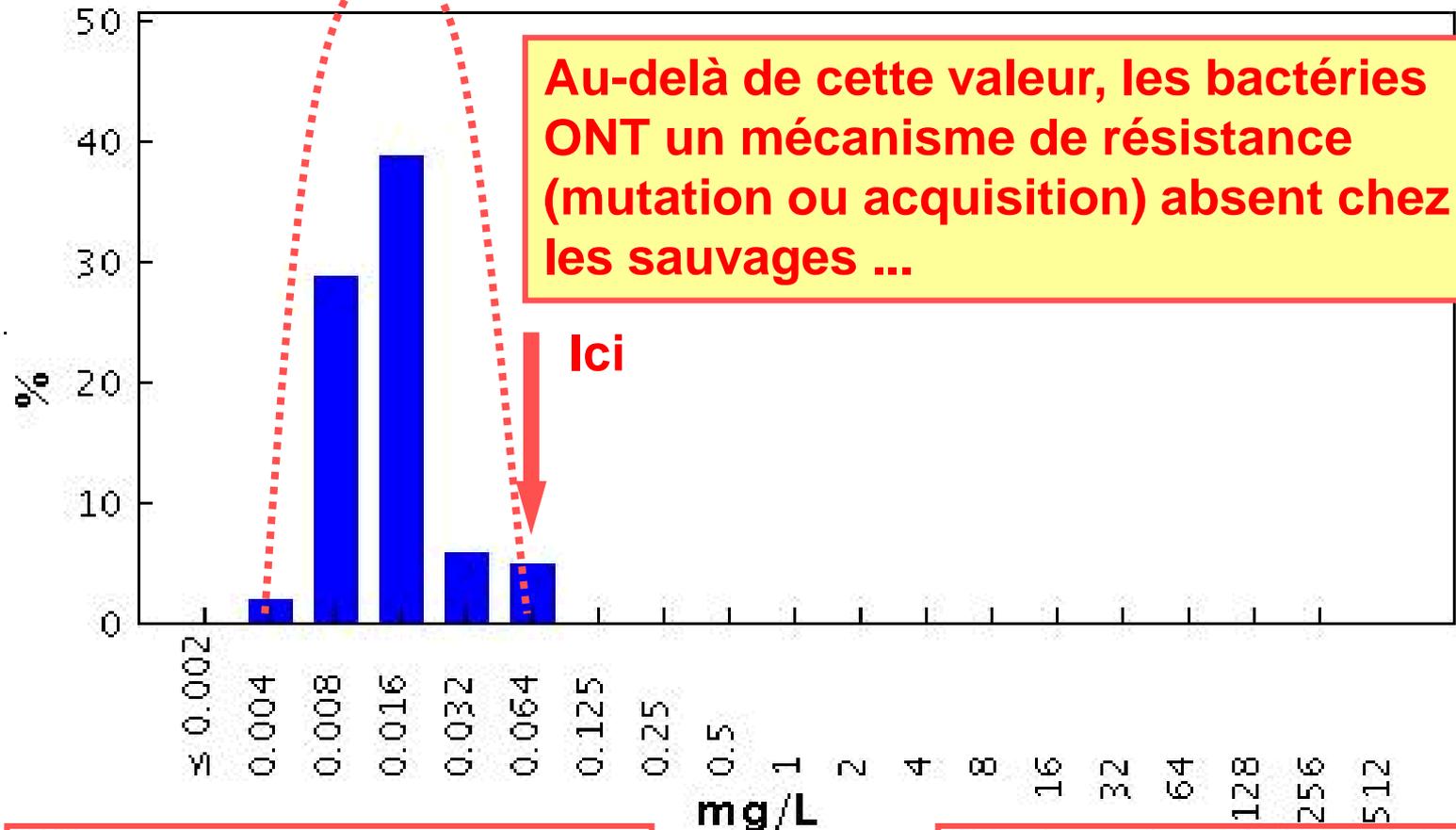
Ciprofloxacin / Escherichia coli

Antimicrobial wild type distributions of microorganisms - reference database
EUCAST



Ciprofloxacin / Escherichia coli

Antimicrobial wild type distributions of microorganisms - reference database
EUCAST



Au-delà de cette valeur, les bactéries ONT un mécanisme de résistance (mutation ou acquisition) absent chez les sauvages ...

Ici

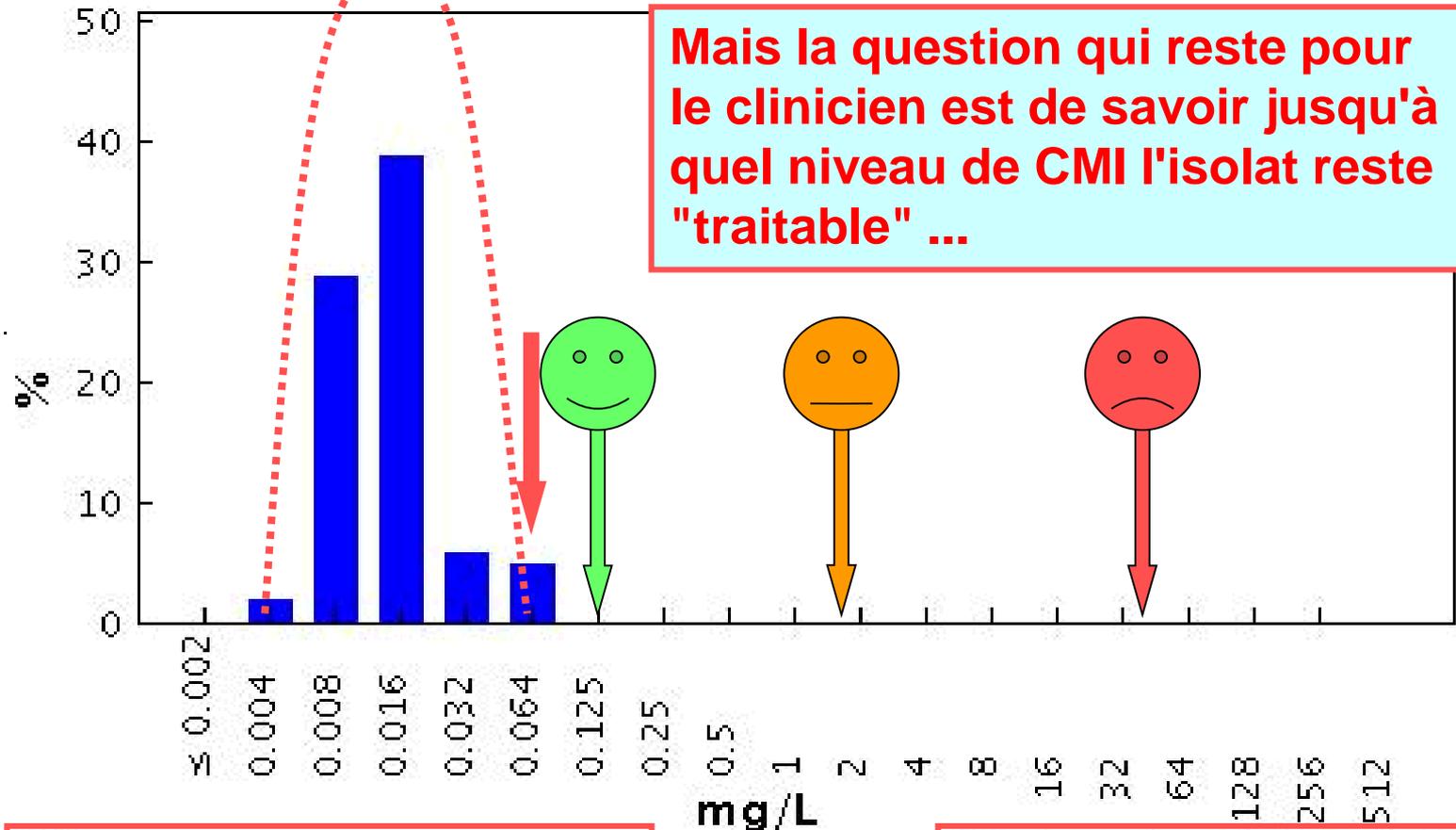
MIC
Epidemiological cut-off: WT ≤ 0.064 mg/L

6423 observations (9 data sources)

Ciprofloxacin / Escherichia coli

Antimicrobial wild type distributions of microorganisms - reference database

EUCAST



MIC
Epidemiological cut-off: WT ≤ 0.064 mg/L

6423 observations (9 data sources)

Définition par l'EUCAST des points critiques cliniques

Cliniquement sensible (S)

- CMI entraînant un niveau d'activité antibactérienne procurant une grande probabilité de succès thérapeutique

Cliniquement intermédiaire (I)

- CMI entraînant un niveau d'activité antibactérienne ne donnant qu'une probabilité faible ou indéterminable de succès thérapeutique

Cliniquement résistant (R)

- CMI entraînant un niveau d'activité antibactérienne telle que le succès thérapeutique est improbable

Les points critiques cliniques peuvent être adaptés en fonction des circonstances (par exemple, un changement de dose)

Comment l'EUCAST définit-il les points critiques cliniques d'un antibiotique donné ?

- 1. Les données concernant le dosage, la formulation, les indications cliniques, et les organismes-cibles sont évalués et la pertinence des divers points critiques disponibles analysés de façon approfondie**
- 2. Un nombre élevé de distributions de CMI sont rassemblées de façon à déterminer le cut-off épidémiologique des souches sauvages ($WT \leq X \text{ mg/L}$)**

3. Les points critiques nationaux sont comparés

4. Les données **pharmacocinétiques** sont rassemblées et évaluées

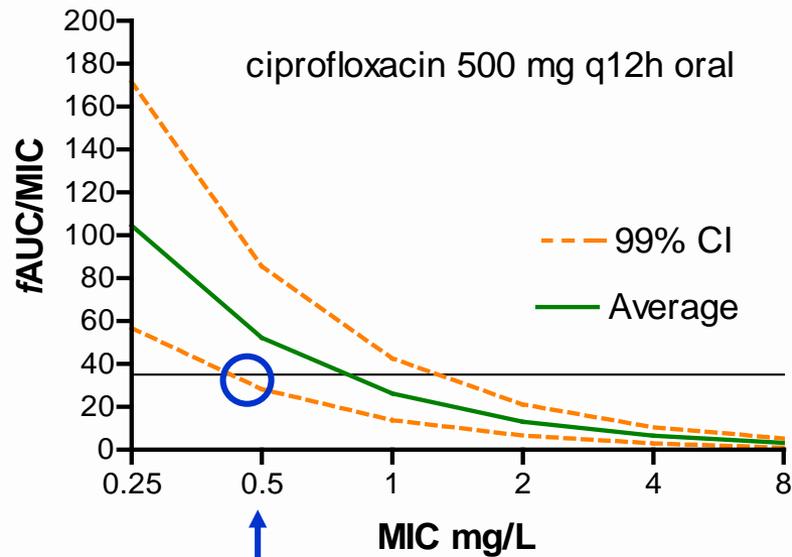
- à partir de valeurs de patients réels;
- et en utilisant des modèles de pharmacocinétique de population si nécessaire (ex.: trop peu de valeurs individuelles)

5. Les données **pharmacodynamiques** sont évaluées

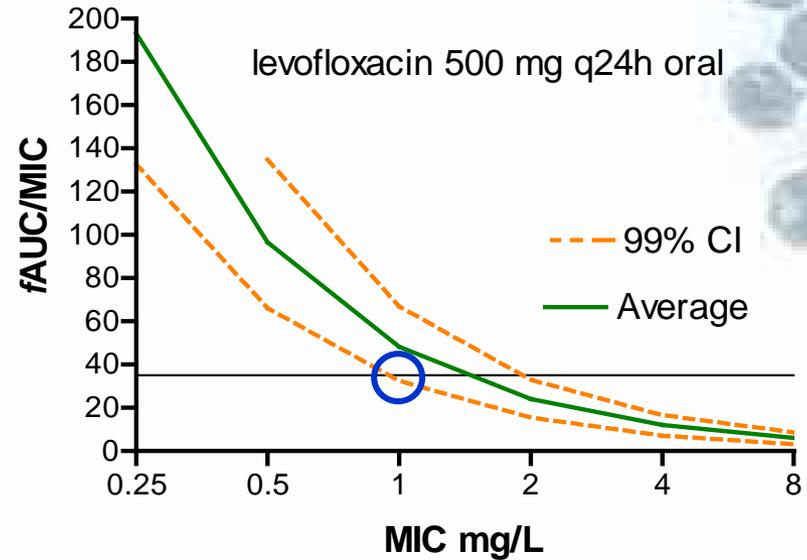
les paramètres PK/PD (temps > CMI, AUC_{24h}/CMI , C_{max}/CMI) permettant de lier le dosage à l'efficacité sont évalués sur base:

- d'études *in vitro*
- d'études animales *in vivo*
- des études cliniques pertinentes
- Le lien entre profil pharmacocinétique et le risque d'émergence de résistance est examiné

Des simulations de Monte Carlo sont réalisées pour fixer un seuil " PK/PD" d'activité correspondant aux schémas d'administration les plus courants



S = 0.5 mg/L



PK/PD

S = 1 mg/L

5. Les données cliniques sont examinées en fonction des données correspondantes de CMI en fonction du ou des concentrations critiques proposées

L'exigence minimale pour la catégorie "S" est que la plus haute valeur de CMI de la distribution des "souches sauvages" soit égale ou inférieure à la CMI maximale proposée par l'analyse PK/PD

Si la possibilité existe, une analyse catégorielle (CART analysis) des résultats cliniques (success vs failure) est réalisée en fonction des CMI des isolats pour déterminer/confirmer un point de rupture (sensible vs résistant)

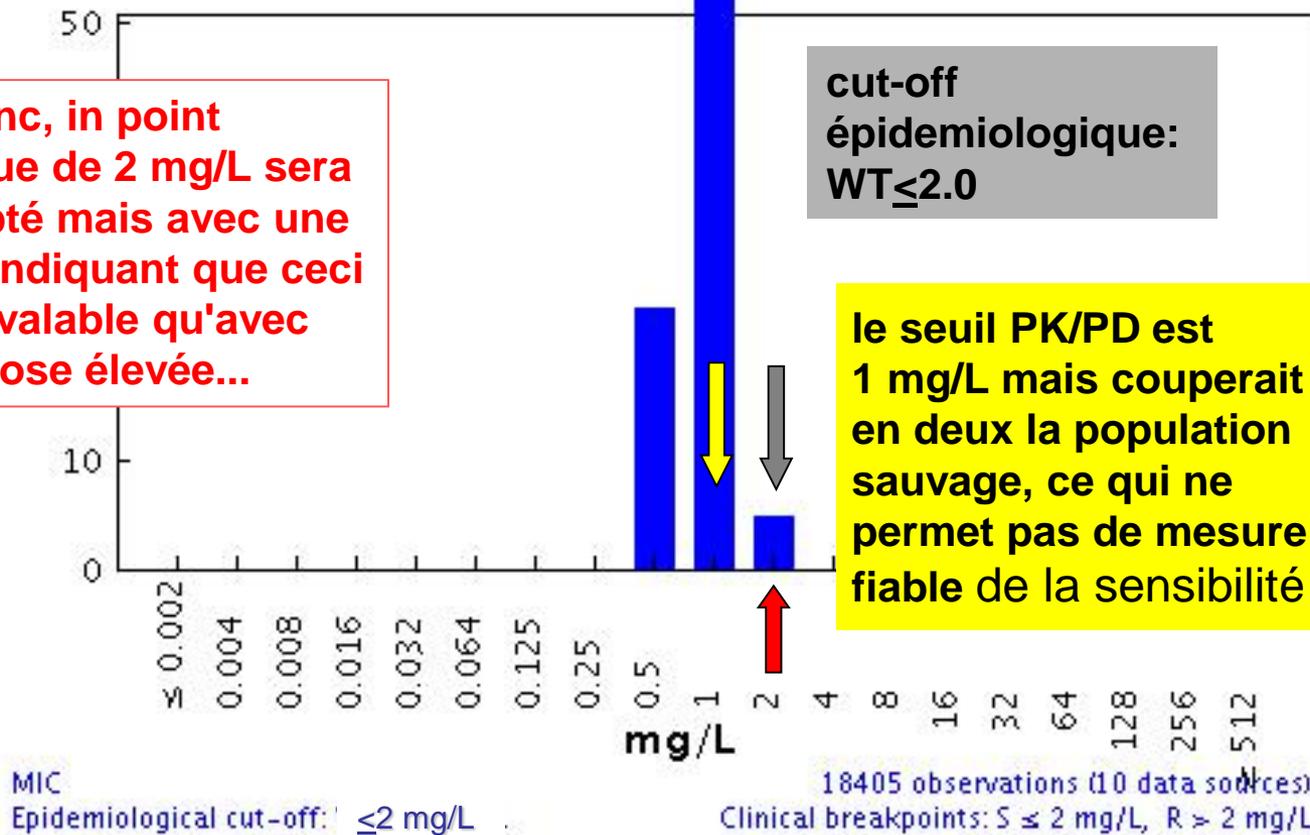
Valable uniquement si les patients sont comparables pour tous les autres paramètres (y compris PK)

6. Le seuils PK/PD sont revus si nécessaire pour éviter de couper en deux la population sauvage...

Exemple: levofloxacin

Levofloxacin / *Streptococcus pneumoniae*
Antimicrobial wild type distributions of microorganisms - reference database
EUCAS

... donc, in point critique de 2 mg/L sera accepté mais avec une note indiquant que ceci n'est valable qu'avec une dose élevée...



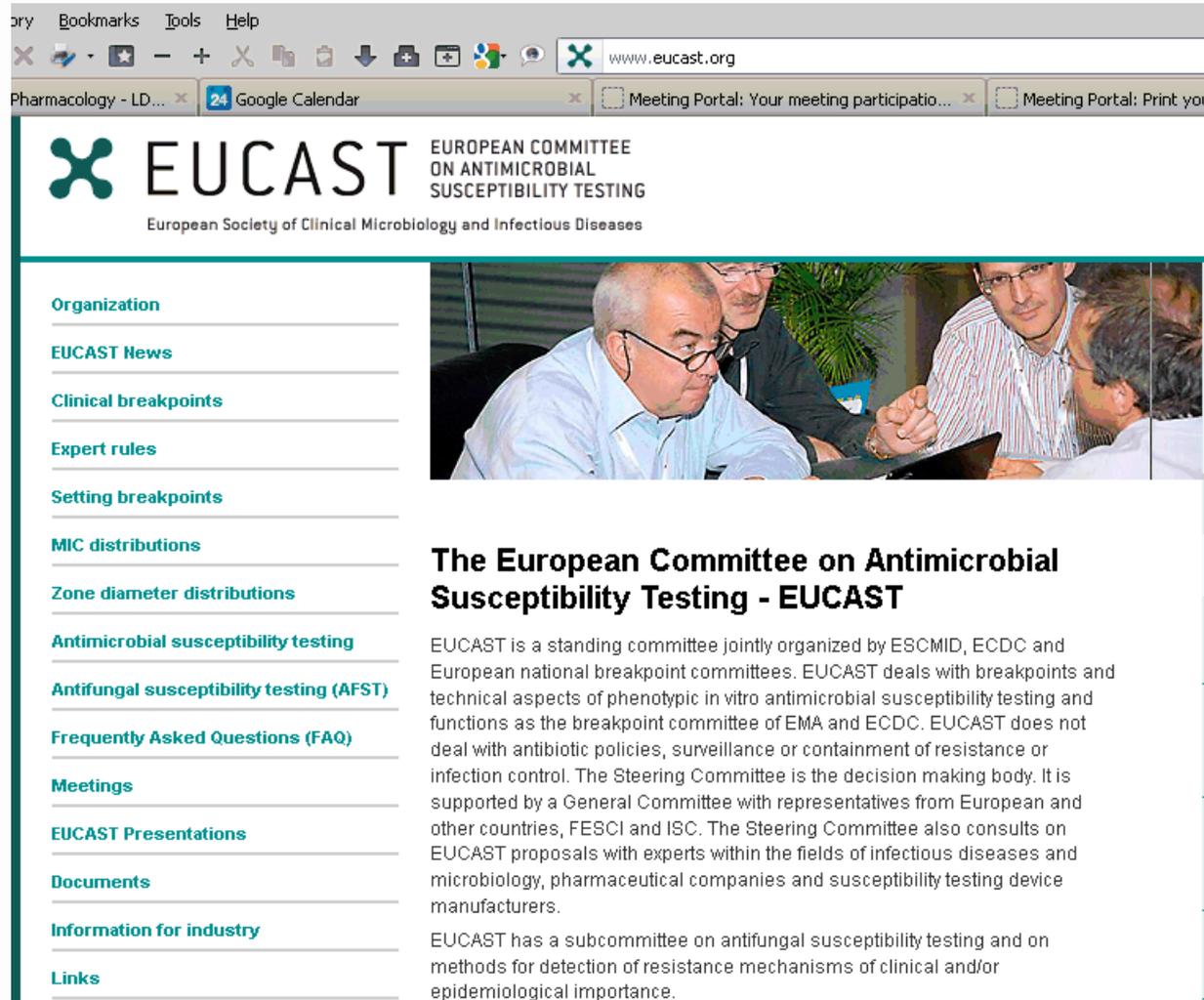
7. Les points critiques provisoires sont soumis aux commissions nationales (GB, F, NL, N, N, S) pour commentaires

8. Consultation

- **EUCAST General Committee**
- **commission d'experts si nécessaire (*Neisseria*, anaerobies, ...)**
- **Industrie pharmaceutique**
- **Fabricants de machines de diagnostic**
- **via le site WEB de l'EUCAST**

9 . Publication d'un "Rational Document" sur le site WEB de l'EUCAST

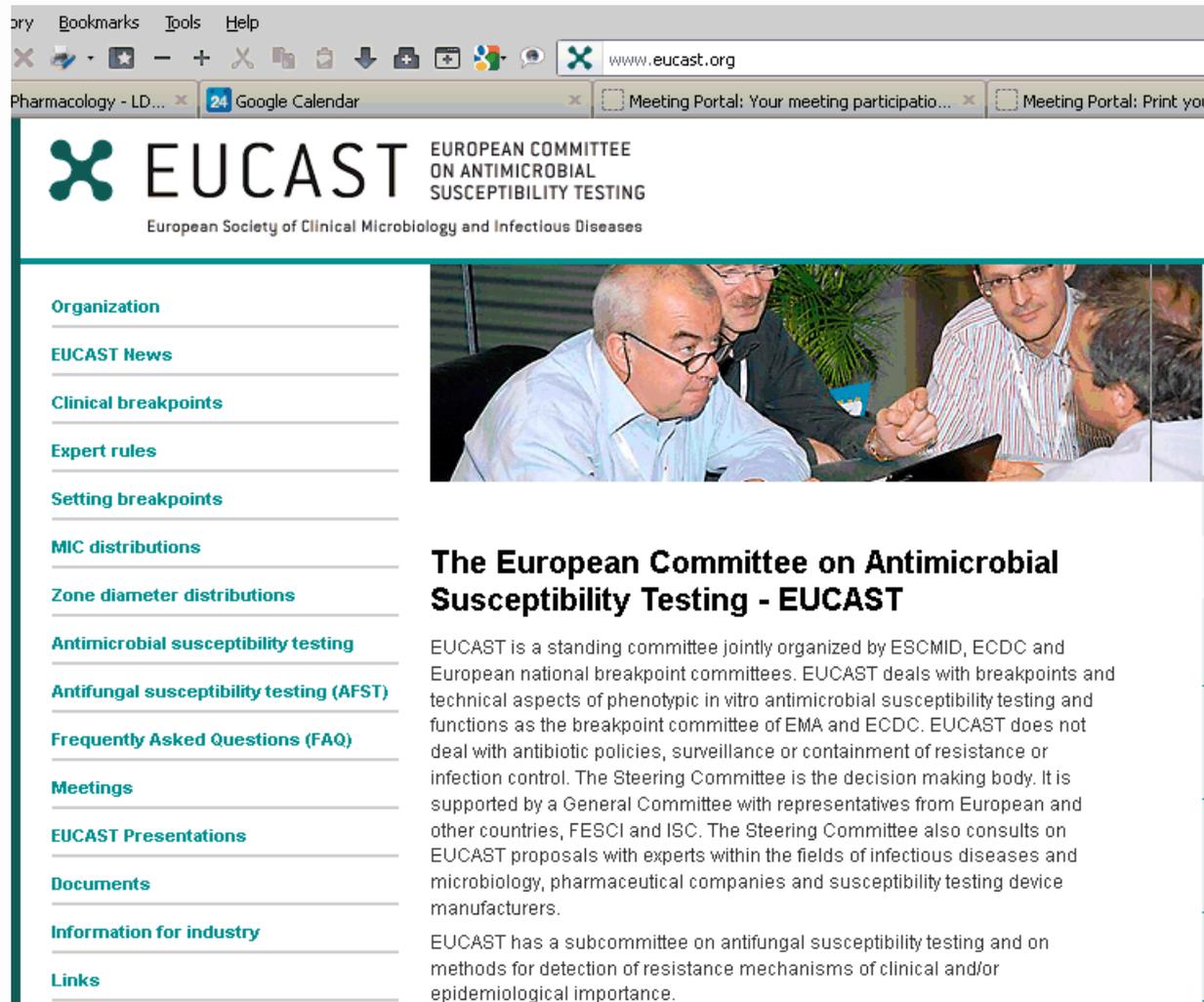
Où trouver les documents EUCAST ?



The image shows a screenshot of the EUCAST website homepage. At the top, there is a browser address bar showing 'www.eucast.org'. Below the browser, the website header features the EUCAST logo (a green 'X' shape) and the text 'EUCAST EUROPEAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING' and 'European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases'. A navigation menu on the left lists various sections: Organization, EUCAST News, Clinical breakpoints, Expert rules, Setting breakpoints, MIC distributions, Zone diameter distributions, Antimicrobial susceptibility testing, Antifungal susceptibility testing (AFST), Frequently Asked Questions (FAQ), Meetings, EUCAST Presentations, Documents, Information for industry, and Links. The main content area features a photograph of four people in a meeting, followed by the title 'The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST' and a detailed paragraph about the organization's role and structure. The text states: 'EUCAST is a standing committee jointly organized by ESCMID, ECDC and European national breakpoint committees. EUCAST deals with breakpoints and technical aspects of phenotypic in vitro antimicrobial susceptibility testing and functions as the breakpoint committee of EMA and ECDC. EUCAST does not deal with antibiotic policies, surveillance or containment of resistance or infection control. The Steering Committee is the decision making body. It is supported by a General Committee with representatives from European and other countries, FESCI and ISC. The Steering Committee also consults on EUCAST proposals with experts within the fields of infectious diseases and microbiology, pharmaceutical companies and susceptibility testing device manufacturers. EUCAST has a subcommittee on antifungal susceptibility testing and on methods for detection of resistance mechanisms of clinical and/or epidemiological importance.'

<http://www.eucast.org>

Où trouver les documents EUCAST ?



Organization

EUCAST News

Clinical breakpoints

Expert rules

Setting breakpoints

MIC distributions

Zone diameter distributions

Antimicrobial susceptibility testing

Antifungal susceptibility testing (AFST)

Frequently Asked Questions (FAQ)

Meetings

EUCAST Presentations

Documents

Information for industry

Links



The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST

EUCAST is a standing committee jointly organized by ESCMID, ECDC and European national breakpoint committees. EUCAST deals with breakpoints and technical aspects of phenotypic in vitro antimicrobial susceptibility testing and functions as the breakpoint committee of EMA and ECDC. EUCAST does not deal with antibiotic policies, surveillance or containment of resistance or infection control. The Steering Committee is the decision making body. It is supported by a General Committee with representatives from European and other countries, FESCI and ISC. The Steering Committee also consults on EUCAST proposals with experts within the fields of infectious diseases and microbiology, pharmaceutical companies and susceptibility testing device manufacturers.

EUCAST has a subcommittee on antifungal susceptibility testing and on methods for detection of resistance mechanisms of clinical and/or epidemiological importance.

<http://www.eucast.org>

Organization

EUCAST News

Clinical breakpoints

Expert rules

Setting breakpoints

MIC distributions

Zone diameter distributions

Antimicrobial susceptibility testing

Antifungal susceptibility testing (AFST)

Frequently Asked Questions (FAQ)

Meetings

EUCAST Presentations

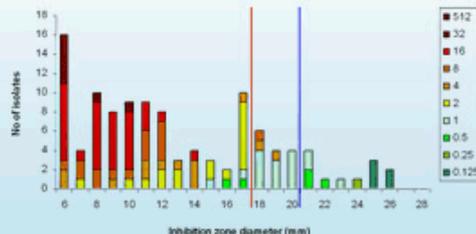
Documents

Information for industry

Links

Website changes

**E.coli with cefotaxime 5 ug
112 non-consecutive isolates
chose because of resistance**



Clinical breakpoints

Clinical breakpoints are for everyday use in the clinical laboratory to advise on patient therapy. In EUCAST tables, the I-category is not listed. It is implied as the values between the S-breakpoint and the R-breakpoint. For a breakpoint listed as S<=1 mg/L and R>8 mg/L the intermediate category is 2 - 8 (technically >1 - 8) mg/L. For a breakpoint listed as S>=22 mm and R<18 mm the intermediate category is 18-21 mm.

- Clinical breakpoints - bacteria (v 2.0)** - pdf file for printing (2012-01-01)
- Clinical breakpoints - bacteria (v 2.0)** - Excel file for screen (2012-01-01)
A new set of tables for antibacterials were uploaded on Feb 23, 2012, only because all links to MIC distributions were updated because the database was moved.
- Clinical breakpoints - fungi (v 4.1)** - Excel file for screen (2012-03-15)
- Clinical breakpoints - fungi (v 4.1)** - pdf file for printing (2012-03-15)
A new set of tables for antifungals were uploaded on March 15, 2012, because of a changes in caspofungin ("IE" changed to "Note 3").

Currently there is no addendum.
Breakpoints published in Addendum during the year will be part of the next version of the full Clinical breakpoint tables valid from early January each year.

➔ **Previous versions of breakpoint tables.**



<http://www.eucast.org>



Et voici les résultats ... (Avril 2011)

Enterobacteriaceae

| Fluoroquinolones | MIC breakpoint (mg/L) | | Disk content (µg) | Zone diameter breakpoint (mm) | |
|----------------------------|-----------------------|-------------------|-------------------|-------------------------------|-----------------|
| | S ≤ | R > | | S ≥ | R < |
| Ciprofloxacin ¹ | 0.5 | 1 | 5 | 22 | 19 |
| Levofloxacin | 1 | 2 | 5 | 22 | 19 |
| Moxifloxacin | 0.5 | 1 | 5 | 20 | 17 |
| Nalidixic acid (screen) | Note ² | Note ² | 30 | 16 ^A | 16 ^A |
| Norfloxacin | 0.5 | 1 | 10 | 22 | 19 |
| Ofloxacin | 0.5 | 1 | 5 | 22 | 19 |

Ces valeurs sont nettement plus basses que celles du CLSI (ancien NCCLS) qui sont ≤1 – 2 – ≥4 (ciprofloxacin) et ≤2 – 4 – ≥8 (ofloxacin)

mais se comparent bien avec les points critiques PK/PD ...

Points critiques PK/PD et EUCAST des fluoroquinolones

| Drug | Typical daily dosage ^a | Typical PK values | | Proposed PK/PD upper limit of sensitivity ($\mu\text{g/ml}$) for | |
|---------------|-----------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------|
| | | C_{max} in mg/L total/free (dose) | $\text{AUC}_{24\text{ h}}$ (mg \times h/L) total/free | Efficacy ¹ | |
| Norfloxacin | 800 mg | 1.4/1.1 (400 mg PO) | 14/11 | 0.1–0.4 | 0.5-1 |
| Ciprofloxacin | 1000 mg | 2.5/1.75 (500 mg PO) | 24/18 | 0.2–0.8 | 0.5-1 |
| Ofloxacin | 400 mg | 4/3 (400 mg PO) | 40/30 | 0.3–0.9 | 0.5-1 |
| Levofloxacin | 500 mg | 4/2.8 (500 mg PO) | 40/28 | 0.3–0.9 | 1-2 |
| Moxifloxacin | 400 mg | 3.1/1.8 (400 mg PO) | 35/21 | 0.2–0.7 | 0.5-1 |

Van Bambeke F, Michot JM, Van Eldere J, Tulkens PM. Quinolones in 2005: an update. Clin Microbiol Infect. 2005 Apr;11(4):256-80. PMID: 15760423

**EUCAST
breakpoints**

EUCAST, pénicillines et *S. pneumoniae*

Streptococcus pneumoniae

| Penicillins ¹ | MIC breakpoint (mg/L) | | Disk content (µg) | Zone diameter breakpoint (mm) | |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------|-------------------|-------------------------------|---------------------|
| | S ≤ | R > | | S ≥ | R < |
| Benzylopenicillin (infections other than meningitis) | 0.06 ^{1,2} | 2 ^{1,2} | 1 unit | Note ^A | Note ^A |
| Benzylopenicillin (meningitis) | 0.06 ¹ | 0.06 ¹ | 1 unit | Note ^A | Note ^A |
| Ampicillin | 0.5 ¹ | 2 ¹ | 2 | 23 ^A | 20 ^A |
| Ampicillin-sulbactam | Note ¹ | Note ¹ | | Note ^{A,B} | Note ^{A,B} |
| Amoxicillin | Note ¹ | Note ¹ | | Note ^{A,B} | Note ^{A,B} |

2. In pneumonia, when a dose of 1.2 g x 4 is used, isolates with MIC ≤0.5 mg/L should be regarded as susceptible to benzylopenicillin.

In pneumonia, when a dose of 2.4 g x 4 or 1.2 g x 6 is used, isolates with MIC ≤1 mg/L should be regarded as susceptible to benzylopenicillin.

In pneumonia, when a dose of 2.4 g x 6 is used, isolates with MIC ≤2 mg/L should be regarded as susceptible.



EUCAST, pénicillines et *S. pneumoniae*

Streptococcus pneumoniae

| Penicillins ¹ | MIC breakpoint (mg/L) | | Disk content (µg) | Zone diameter breakpoint (mm) | |
|-----------------------------------------------------|-----------------------|-------------------|-------------------|-------------------------------|---------------------|
| | S ≤ | R > | | S ≥ | R < |
| Benzylpenicillin (infections other than meningitis) | 0.06 ^{1,2} | 2 ^{1,2} | 1 unit | Note ^A | Note ^A |
| Benzylpenicillin (meningitis) | 0.06 ¹ | 0.06 ¹ | 1 unit | Note ^A | Note ^A |
| Ampicillin | 0.5 ¹ | 2 ¹ | 2 | 23 ^A | 20 ^A |
| Ampicillin sulbactam | Note ¹ | Note ¹ | | Note ^{A,B} | Note ^{A,B} |
| Amoxicillin | Note ¹ | Note ¹ | | Note ^{A,B} | Note ^{A,B} |

1. Most MIC values for penicillin, ampicillin, amoxicillin and piperacillin (with or without a beta-lactamase inhibitor) differ by no more than one dilution step and isolates fully susceptible to benzylpenicillin (MIC ≤0.06 mg/L; susceptible by oxacillin disk screen, see note A) can be reported susceptible to beta-lactam agents that have been given breakpoints.

A. Screen for beta-lactam resistance with the oxacillin 1 µg disk. Isolates categorised as susceptible can be reported susceptible to benzylpenicillin, phenoxymethylpenicillin and aminopenicillins (with or without beta-lactamase inhibitor) irrespective of clinical indication. Isolates categorised as oxacillin resistant can be reported resistant to phenoxymethylpenicillin and to benzylpenicillin in meningitis. For other beta-lactams, determine the MIC of the agent considered for clinical use.

EUCAST, pénicillines et *S. pneumoniae*

Streptococcus pneumoniae

| Penicillins ¹ | MIC breakpoint (mg/L) | | Disk content (µg) | Zone diameter breakpoint (mm) | |
|------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------|-------------------|-------------------------------|---------------------|
| | S ≤ | R > | | S ≥ | R < |
| Benzylopenicillin (infections other than meningitis) | 0.06 ^{1,2} | 2 ^{1,2} | 1 unit | Note ^A | Note ^A |
| Benzylopenicillin (meningitis) | 0.06 ¹ | 0.06 ¹ | 1 unit | Note ^A | Note ^A |
| Ampicillin | 0.5 ¹ | 2 ¹ | 2 | 23 ^A | 20 ^A |
| Ampicillin sulbactam | Note ¹ | Note ¹ | | Note ^{A,B} | Note ^{A,B} |
| Amoxicillin | Note ¹ | Note ¹ | | Note ^{A,B} | Note ^{A,B} |



6. Monte Carlo simulations and PK/PD Breakpoints

| Dose | Target Attainment Rate (%) | | | | | | | | | | | | |
|-----------|----------------------------|-----|------------|-----|------------|-----|--------|-----|--------|-----|--------|-----|-----|
| | 500 mg x 3 | | 750 mg x 3 | | 750 mg x 4 | | 1g x 3 | | 1g x 4 | | 2g x 4 | | |
| T>MIC(%) | 30 | 40 | 30 | 40 | 30 | 40 | 30 | 40 | 30 | 40 | 30 | 40 | |
| MIC(mg/L) | | | | | | | | | | | | | |
| 0.5 | 100 | 100 | 100 | 100 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | - | - | - | - | - |
| 2 | 100 | 90 | 100 | 99 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | - | - | - |
| 4 | 75 | 20 | 98 | 63 | 100 | 99 | 100 | 90 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| 8 | 8 | 1 | 39 | 6 | 86 | 39 | 75 | 20 | 99 | 75 | 100 | 100 | 100 |
| 16 | 0 | 0 | 2 | 0 | 11 | 2 | 8 | 0 | 34 | 8 | 99 | 75 | 75 |
| 32 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 34 | 8 | 8 |

Amoxicillin: Rationale for the EUCAST clinical breakpoints, version 1.0

EUCAST, carbapénèmes et carbapénémases

Enterobacteriaceae

| Carbapenems ¹ | MIC breakpoint (mg/L) | | Disk content (µg) | Zone diameter breakpoint (mm) | |
|--------------------------|-----------------------|-----|-------------------|-------------------------------|-----|
| | S ≤ | R > | | S ≥ | R < |
| Doripenem | 1 | 4 | 10 | 24 | 18 |
| Ertapenem | 0.5 | 1 | 10 | 25 | 22 |
| Imipenem ² | 2 | 8 | 10 | 21 | 15 |
| Meropenem | 2 | 8 | 10 | 22 | 16 |

- The carbapenem breakpoints for Enterobacteriaceae will detect all clinically important resistance mechanisms (including the majority of carbapenemases).
- Some strains that produce carbapenemase are categorized as susceptible with these breakpoints and should be reported as tested, i.e. the presence or absence of a carbapenemase does not in itself influence the categorization of susceptibility.
- In many areas, carbapenemase detection and characterization is recommended or mandatory for infection control purposes.

EUCAST et céphalosporines: le cas des ESBL ...

| Cephalosporins ¹ | MIC breakpoint (mg/L) | | Disk content (µg) | Zone diameter breakpoint (mm) | |
|-----------------------------|-----------------------|-----|-------------------|-------------------------------|-----|
| | S ≤ | R > | | S ≥ | R < |
| Cefepime | 1 | 4 | 30 | 24 | 21 |
| Ceftazidime | 1 | 4 | 10 | 21 | 18 |
| Ceftriaxone | 1 | 2 | 30 | 23 | 20 |

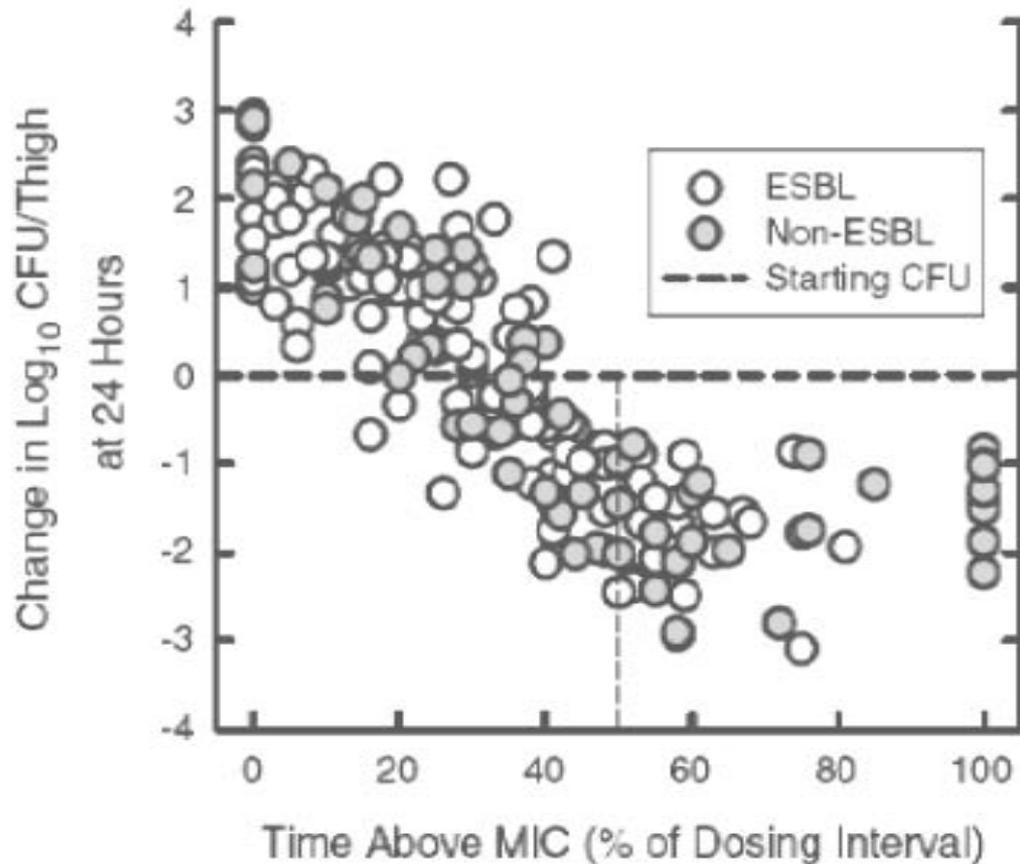
[EUCAST_breakpoints_v1.1.pdf](#)

Pourquoi si bas ?

1. The cephalosporin breakpoints for Enterobacteriaceae will detect all clinically important resistance mechanisms (including ESBL, plasmid mediated AmpC). Some strains that produce beta-lactamases are susceptible or intermediate to 3rd or 4th generation cephalosporins with these breakpoints and should be reported as found, i.e. the presence or absence of an ESBL does not in itself influence the categorization of susceptibility. In many areas, ESBL detection and characterization is recommended or mandatory for infection control purposes.

Pour exclure les ESBL ..

Le PK/PD montre que c'est la CMI qui guide la réponse



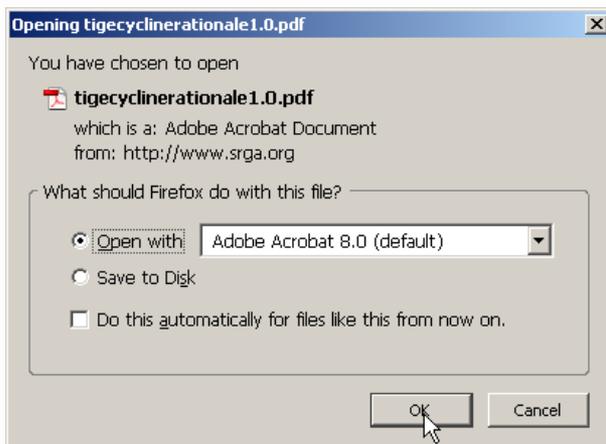
Andes & Craig. Clin Microbiol Infect 2005; 11 (Supp. 6): 10-7

Pouvons nous avoir accès au "rationnel" ?

Enterobacteriaceae

| Tetracyclines | MIC breakpoint (mg/L) | | Disk content (µg) | Zone diameter breakpoint (mm) | |
|--------------------------------|-----------------------|----------|-------------------|-------------------------------|-----------------------|
| | S ≤ | R > | | S ≥ | R < |
| Doxycycline | - | - | | - | - |
| Minocycline | - | - | | - | - |
| Tetracycline | - | - | | - | - |
| Tigecycline¹ | 1 | 2 | 15 | 18^A | 15^A |

<http://www.srga.org/eucastwt/MICTAB/RD/tigecyclinerationale1.0.pdf>



Il suffit de cliquer

Et vous obtenez le "Rational Document" ...

The screenshot shows a Firefox browser window with a PDF document titled "Tigecycline - EUCAST Rationale document" (http://www.eucast.org) open. The document content is as follows:

| | | |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Tigecycline | Rationale for the EUCAST clinical breakpoints, version 1.0 | 30 March 2006 |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------|

Introduction

Tigecycline is an injectable antibacterial derived from the tetracyclines and classified by the manufacturer as a glycylicycline. Its in vivo potency is similar to tetracyclines with the exception that it is active against bacterial strains which are resistant to existing tetracyclines. It is available only in an intravenous formulation, and has a large volume of distribution. Nausea is the most noteworthy adverse event.

Tigecycline is licenced for use in complicated skin and skin structure infections (CSSSI), and complicated intra-abdominal infection (IAI).

Tigecycline has clinically useful activity against staphylococci, β -haemolytic streptococci, enterococci, *E. coli*, *Klebsiella* spp., and several other Enterobacteriaceae.

EUCAST has determined clinical breakpoints for the use of parenteral (iv) tigecycline.

Et voilà la simulation de réponse PK/PD en fonction de la CMI pour le dosage clinique proposé

6. Monte Carlo simulations and Pk/Pd breakpoints

Figure 3 shows the probability of target attainment for *E. coli*. The target is taken from the clinical study on and complicated intra-abdominal infection. The use of this target in the Monte Carlo simulations suggests a Pk/Pd breakpoint of ≤ 0.25 - 0.5 mg/L. Similarly, for Gram-positives simulations suggest a Pk/Pd breakpoint of ≤ 0.25 mg/L using the target of 12.5 obtained from the clinical cSSSI study (data not shown).

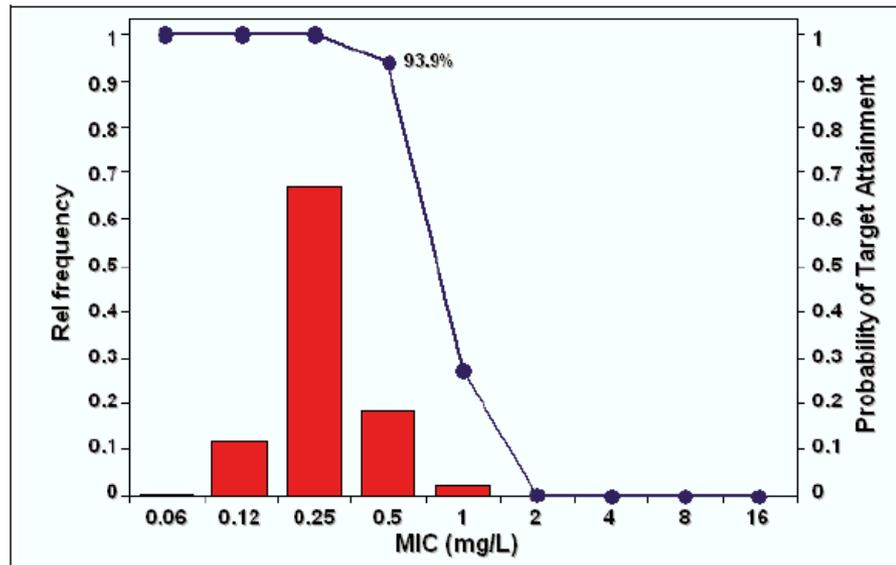


Figure 3. Probabilities of target attainment for tigecycline. Probability of Target Attainment Against *E. coli* at the CART-Identified Serum AUC/MIC Ratio of 6.96. Data on file, Wyeth Inc.

intravenous formulation, and has a large volume of distribution. Nausea is the most noteworthy adverse event.

Tigecycline is licenced for use in complicated skin and skin structure infections (CSSSI), and complicated intra-abdominal infection (IAI).

Tigecycline has clinically useful activity against staphylococci, β -haemolytic streptococci, enterococci, *E. coli*, *Klebsiella* spp., and several other Enterobacteriaceae.

EUCAST has determined clinical breakpoints for the use of parenteral (iv) tigecycline.

Les règles expertes de l'EUCAST...

- Description des actions à prendre en fonction des évidences cliniques et microbiologiques
- Aide au microbiologiste pour l'interprétation des résultats des test de sensibilité
- Contribution à l'assurance de qualité en mettant en évidence des résultats anormaux ou peu crédibles

A. There is **clinical evidence** that reporting the test result as susceptible leads to clinical failures

| Rule no. | Organisms | Agents tested | Agents affected | Rule | Exceptions, scientific basis and comments |
|----------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 8.1 | <i>Staphylococcus</i> spp. | Oxacillin, cefoxitin (disk diffusion) or detection of <i>mecA</i> gene or PBP2a | All beta-lactams | IF resistant to isoxazolyi-penicillins (as determined with oxacillin, cefoxitin, or by detection of <i>mecA</i> -gene or of PBP2a) THEN report as resistant to all β -lactams. | Production of PBP2a (encoded by <i>mecA</i>) leads to cross resistance to β -lactams except ceftobiprole and ceftaroline. |

Les règles expertes de l'EUCAST: autre exemple (et réponse à vos questions)

EUCAST expert rules v2



Salmonella spp. and fluoroquinolones

| Organism | Agents tested | Agents affected | Rule | Exceptions, scientific basis and comments | Evidence grade |
|------------------------|---------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <i>Salmonella</i> spp. | Ciprofloxacin | All fluoroquinolones | IF ciprofloxacin MIC >0.06 mg/L, THEN report as resistant to all fluoroquinolones. | Evidence for clinical failure of fluoroquinolones in case of resistance due to the acquisition of at least one target mutation in <i>gyrA</i> . | A (<i>Salmonella typhi</i>) B (other <i>Salmonella</i> spp.) |

- Nalidixic ac. (zone diameter), previously recommended for detection of fluoroquinolone resistance, had been removed in breakpoint tables
 - it does not detect *qnr*-mediated resistance
 - low-level resistance in Enterobacteriaceae (exception *Salmonella* spp) is no longer of major interest since high-level resistance is now common in species

La méthodologie est-elle disponible ?

- Vous pouvez utiliser la méthodologie que vous souhaitez si
 - elle vous permet d'obtenir directement une CMI (la microdilution est la méthode ISO), ou
 - vous avez les tables de corrélation diamètres - CMI
- Les méthodes "SFM" peuvent être utilisées directement (ou d'autres méthodes validées [BSAC, CLSI, ...])
- Mais l'EUCAST a développé une "méthode disque" d'application quasi-universelle...

Méthode "disques" EUCAST



Organization

EUCAST News

Clinical breakpoints

Expert rules

MIC - distributions and QC

Zone diameter distributions

EUCAST disk diffusion test

General information

Implementation guide

Guidance documents

Breakpoint tables

Disk diffusion methodology

QC Tables

Calibration and validation

Projects and data submission

Older versions of tables

Frequently Asked Questions (FAQ)



EUCAST disk diffusion test for routine antimicrobial susceptibility testing

During 2009 - 2010 EUCAST is developing a disk diffusion test for routine antimicrobial susceptibility testing. ESCMID has decided to take responsibility for the development and upkeep of the EUCAST disk diffusion test over the next several years.

The method is derived from the Kirby-Bauer method, variants of which are currently widely used in Europe, but is calibrated to EUCAST MIC breakpoints.

The method is based on two media, Mueller-Hinton agar without supplements (MH) for non-fastidious organisms, including enterococci, and MH with 5 % horse blood and 20 mg β -NAD/L (MH-F) for *Streptococcus* spp. including *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus* spp. and other fastidious organisms.

The plates are incubated at $35^{\circ} \pm 1^{\circ} \text{C}$ for $18 \pm 2 \text{ h}$ within 15 minutes from application of the disks. MH plates are incubated in air and MH-F plates in 5% CO₂.

Breakpoint tables with tentative zone diameter breakpoints were published December 24, 2009.

http://www.eucast.org/eucast_disk_diffusion_test/

Comment seront implémentés les concentrations critiques de l'EUCAST en pratique ?

Et les nouvelles molécules ?





European Medicines Agency
 Standard Operating Procedure

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------|
| Title: Harmonisation of European Breakpoints set by EMEA/CHMP and EUCAST | | Document no.: SOP/H/3043 |
| Applies to: Product Team Leaders in the Human Pre-Authorisation Unit, (Co)Rapporteurs, External Experts, EUCAST | | Effective Date: 14 February 2005 |
| PUBLIC | | Review Date: 14 February 2007 |
| | | Supersedes: N/A |
| Prepared by | Approved by | Authorised for issue by |
| Name: Bo Aronsson | Name: Agnès Saint Raymond | Name: Patrick Le Courtois |
| Signature: On file | Signature: On file | Signature: On file |
| Date: 10 Feb 05 | Date: 10 Feb 05 | Date: 10 Feb 05 |

1. Purpose

To describe the interaction between EMEA/CHMP and EUCAST in the process of harmonisation of European breakpoints.

- **Les points critiques de TOUTES les nouvelles molécules seront fixés par l'EUCAST...**
- **Ces valeurs seront reprises dans la notice européenne et seront d'application partout ...**
- **Molécules déjà passées par cette procédure: tigécycline, daptomycine**
- **4 autres molécules à l'examen...**

Comment seront implémentés les concentrations critiques de l'EUCAST en pratique ?

Et les anciennes (révisions) ?



EUCAST EUROPEAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Organization

EUCAST News

Clinical breakpoints

Expert rules

Setting breakpoints

MIC distributions

Zone diameter distributions

Antimicrobial susceptibility testing

Antifungal susceptibility testing (AFST)

Frequently Asked Questions (FAQ)

The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST

Standard Operation Procedures

- EUCAST SOP 1.0 Setting breakpoints for new agents (2010-11-17)
- EUCAST SOP 2.0 Harmonizing breakpoints for existing agents (2010-11-17)

Recommend page

L'avenir des points critiques de l'EUCAST

- Dès aujourd'hui, l'EUCAST fixe directement ou indirectement les **points critiques officiels** pour tous les pays de l'Union Européenne (plus la Norvège et l'Islande)
- Mais ces points critiques pourraient devenir des valeurs de référence mondiales...

(see why in a moment...)

Collaboration between EUCAST and the Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI; formerly NCCLS)

Done...

- Cephalosporin breakpoints for Enterobacteriaceae
- Carbapenems and Monobactams (!?)

CEN and ISO (EUCAST and CLSI) – international reference method for determination of MICs for non-fastidious bacteria.

But will NCCLS (now CLSI...) still be authorized to define breakpoints ?



L'avenir incertain des points critiques du CLSI ...



- Since 2005, FDA has reasserted its legal rights to define official breakpoints (and removed it from NCCLS, hence its change of name)
- CLSI may set breakpoints **after** FDA has defined them, but will NOT publish them if they are different from those of the FDA... (CLSI may petition the FDA for breakpoint revision after 2 years...)
- CLSI will try to become the specialized committee of the FDA for setting breakpoints ... But FDA may not accept this...
- In the meantime, only FDA breakpoints will be legal ... and will be essentially geared to the protection of the American Public

communicated at the General meeting of EUCAST during the 17th ECCMID & 25th ICC (Munich, Germany) by the CLSI representative

A ce jour, et depuis 2005, toutes les décisions concernant les concentrations critiques des nouvelles molécules ont été prises, aux E.U., exclusivement par le FDA via une procédure non-ouverte et sans possibilité d'intervention directe d'Institutions ou de personnes non-américaines. Ce sont ces valeurs qui apparaissent dans les notices officielles (*labelling*) aux E.U. et qui sont les seules légales.

Pourquoi les pays non-Européens pourraient-ils "suivre" l'EUCAST ?

Pros



- La procédure est rationnelle et transparente
- Toutes les propositions sont sujettes à discussion ouverte (via le site web ou par contact direct)
- Toutes les concentrations critiques et la documentation associée ("rational documents") est disponible librement sur le site web de l'EUCAST(<http://www.eucast.org>)
- Sur cette base, il est possible, pour chaque pays, d'adapter, si nécessaire, les valeurs en fonction de ses sa propre situation (posologies, mécanismes de résistance [règles expertes], indications thérapeutiques particulières)

L'EUCAST favorise et soutient la formation de "Comités Nationaux de l'Antibiotique" (CAN – NAC) pour dialoguer avec l'EUCAST et proposer des solutions aux problèmes locaux.

Pourquoi les pays non-Européens pourraient-ils hésiter à "suivre" l'EUCAST ?

Cons



- L'adoption des concentrations critiques EUCAST demande une réflexion sur les niveaux réels de résistance clinique et les politiques antibiotiques *
- La procédure pour demander et implémenter des changements à l'initiative des pays non-Européens n'est pas encore fixée **
- Les demandeurs doivent fournir le matériel de départ à l'analyse de leur demande

* exemples typiques: seuils de résistance (R) pour (i) les pénicillines et *S. pneumoniae* (>2 pour l'EUCAST vs ≥ 8 pour le CLSI [rendant toutes les souches "sensibles ou intermédiaires" aux E.U. ...]) , and (ii) la vancomycine et *S. aureus* (>2 pour l'EUCAST vs ≥ 8 m/L pour le CLSI [ce qui rend les souches "VISA" "sensibles ou intermédiaires" aux E.U. alors qu'elles ne le sont pas).

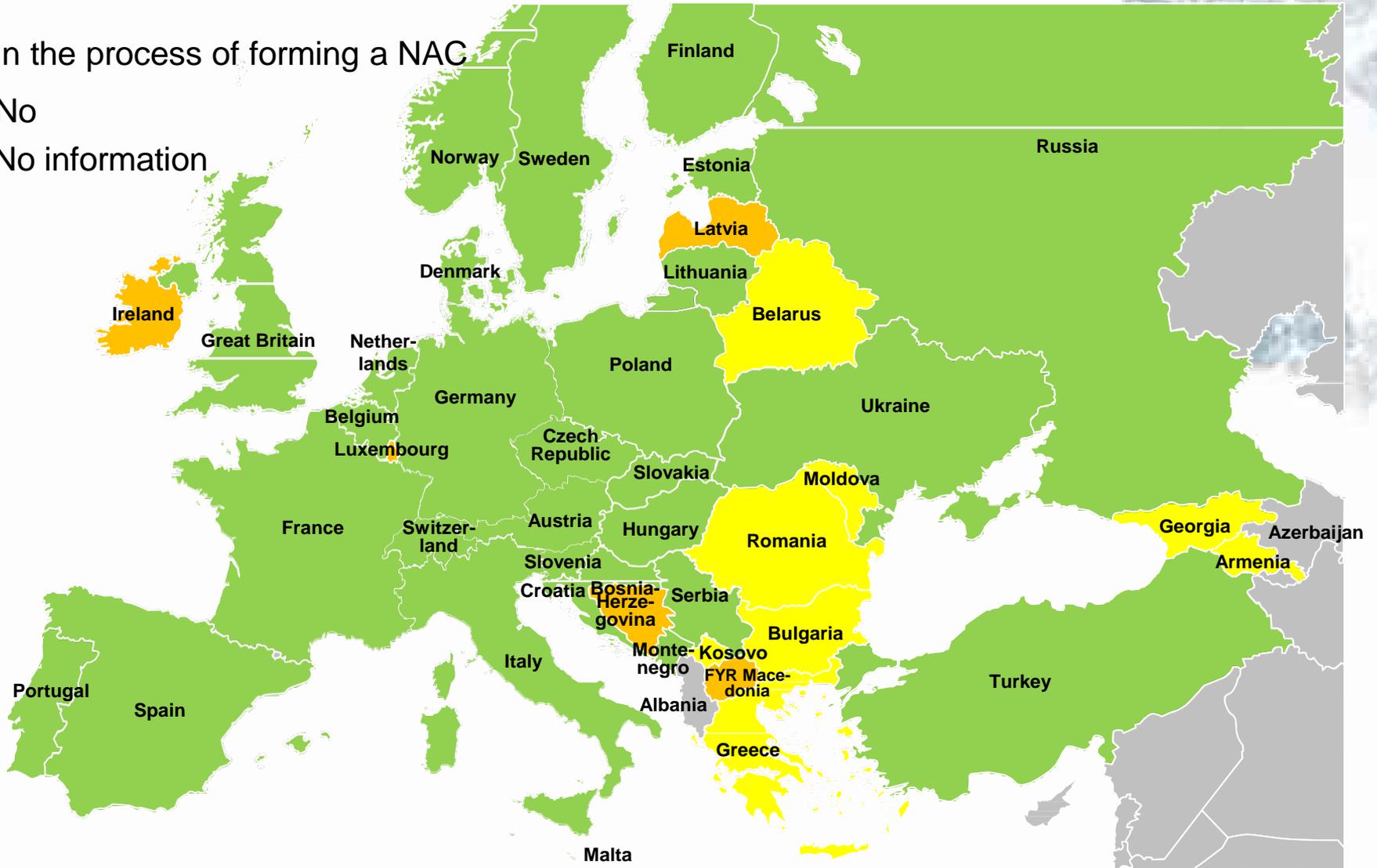
** à ce stade, il faut passer par soit par l'ISC (c.à.d. par moi) ou par la FESCI (Dr D. Livermore)

L'EUCAST aujourd'hui...



National AST Committees (NACs), April 2017

- Yes
- In the process of forming a NAC
- No
- No information



Other countries:

- | | | | | | | | | | |
|-----------|--------|-------|--------|---------|--------|---------|-------------|--------------|-----|
| Australia | Brazil | China | Canada | Iceland | Israel | Morocco | New Zealand | South Africa | USA |
|-----------|--------|-------|--------|---------|--------|---------|-------------|--------------|-----|

Implementation of EUCAST breakpoints, April 2017

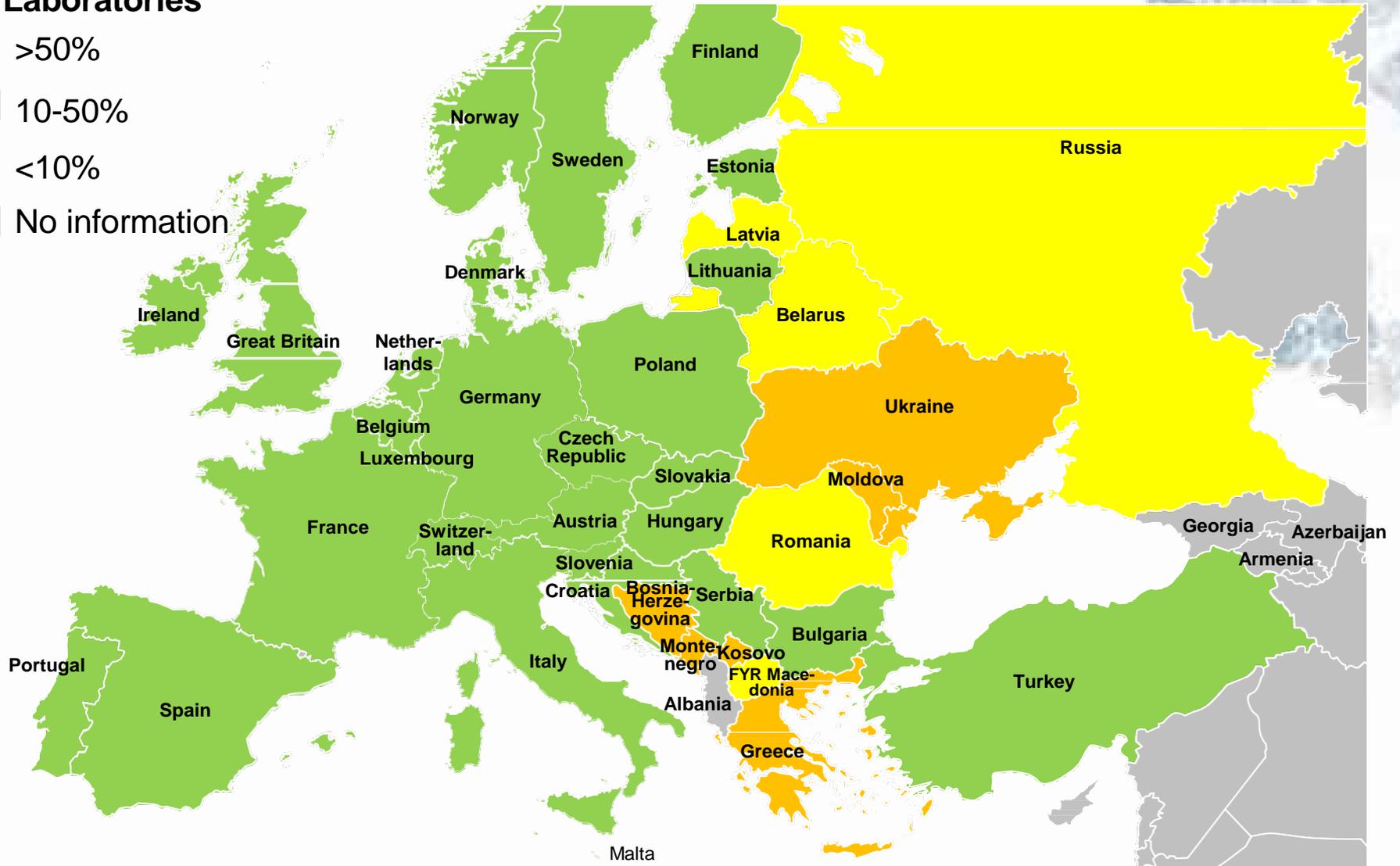
% Laboratories

 >50%

 10-50%

 <10%

 No information



Countries not on this map:

 Australia

 Brazil

 Canada

 Iceland

 Israel

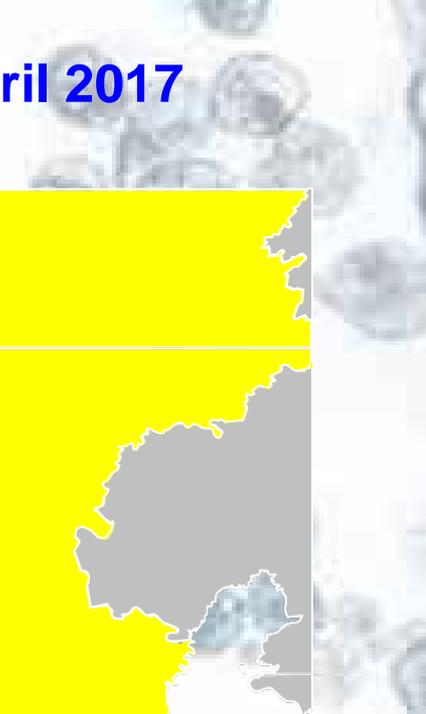
 Morocco

 New Zealand

 South Africa

 USA

Adoption of the EUCAST disk diffusion method, April 2017



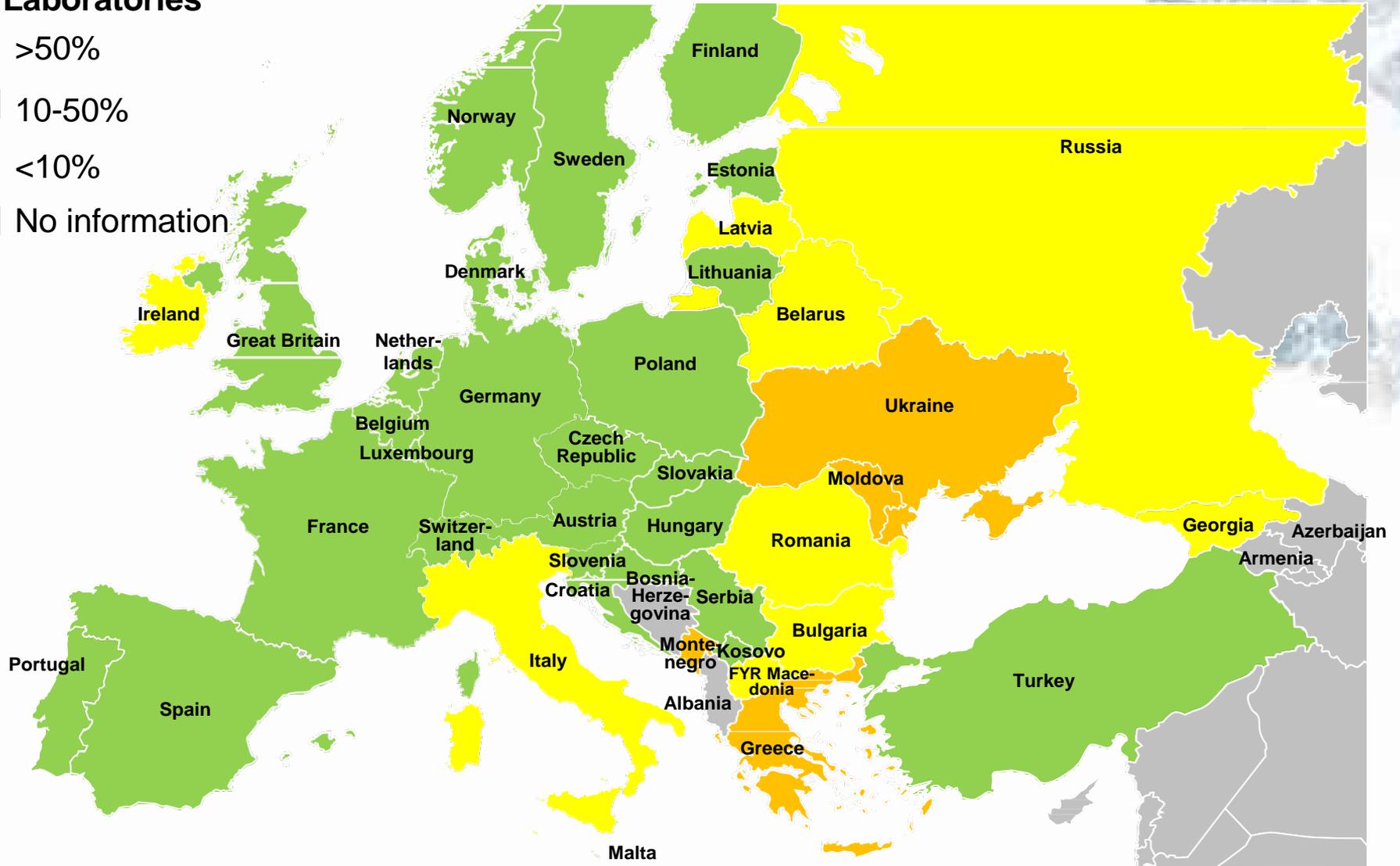
% Laboratories

 >50%

 10-50%

 <10%

 No information



Countries not on this map:

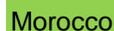
 Australia

 Brazil

 Canada

 Iceland

 Israel

 Morocco

 New Zealand

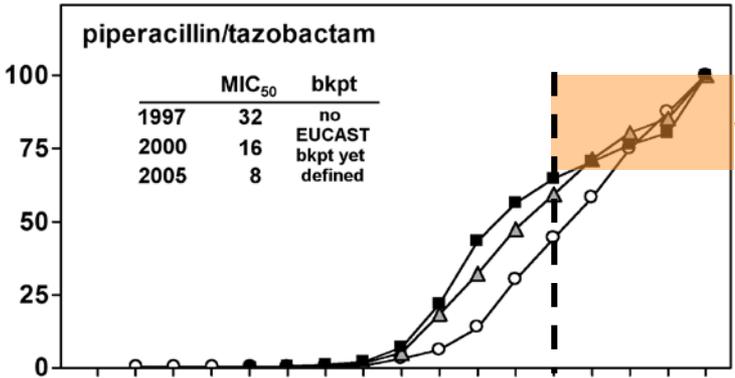
 South Africa

 USA

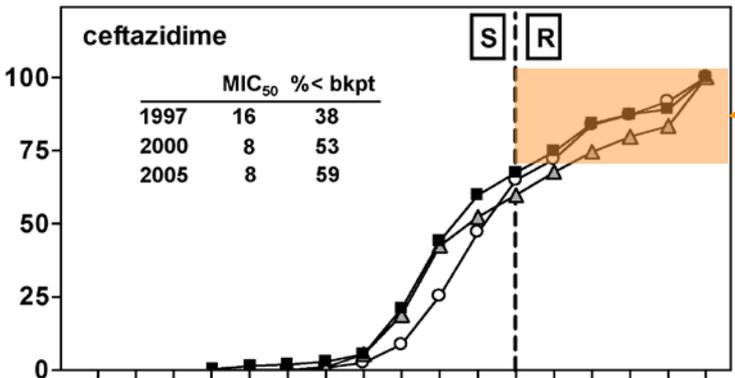
Les points critiques résoudre-t-ils tous les problèmes ?

- Les points critiques ne sont que des "points de guidance" pour un traitement "général"
(quelles sont les chances de succès pour un patient moyen)
- La connaissance des distributions de CMI (locales, régionales, nationales) demeure essentielle pour juger de la sensibilité des germes, ... ajuster les traitements, et ... revoir les points critiques...
- Le traitement des patients "difficiles" devra toujours se faire sur une base individuelle, et en fonction des CMI.
- L'usage d'antibiotiques à action "douteuse" devra être remis en question...
- Les points critiques et la situation locale permettront de faire des choix plus rationnels entre molécules...

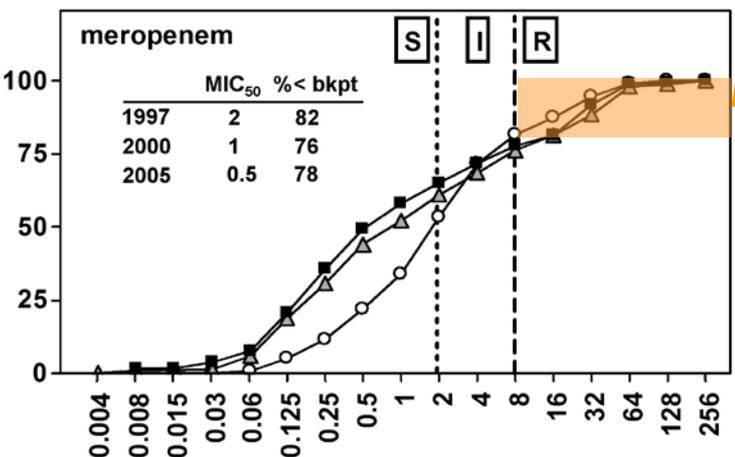
○ 1997 △ 2000 ■ 2005



Exemple pour le *Pseudomonas...*



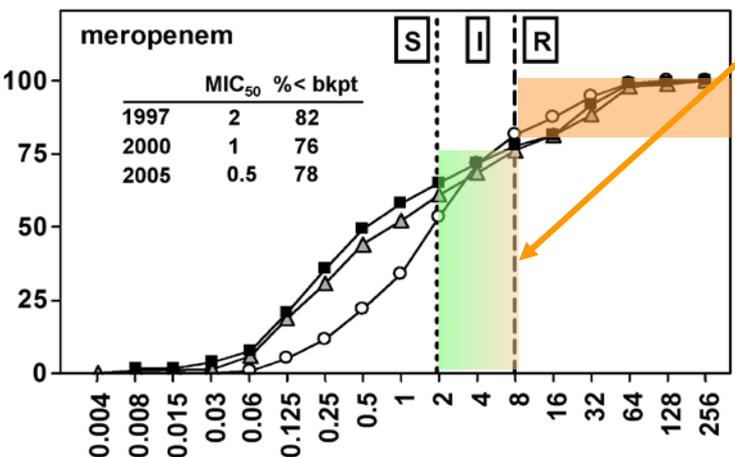
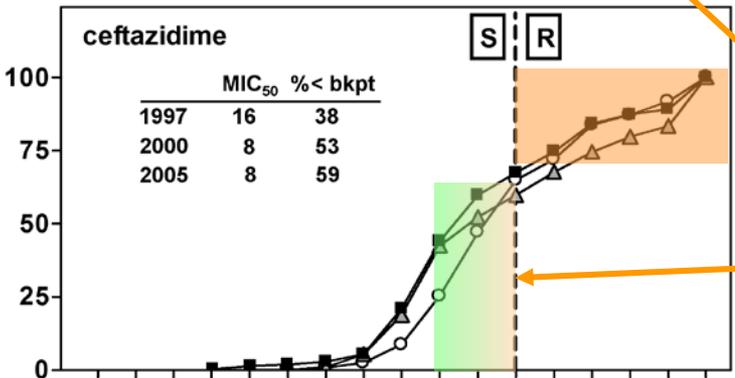
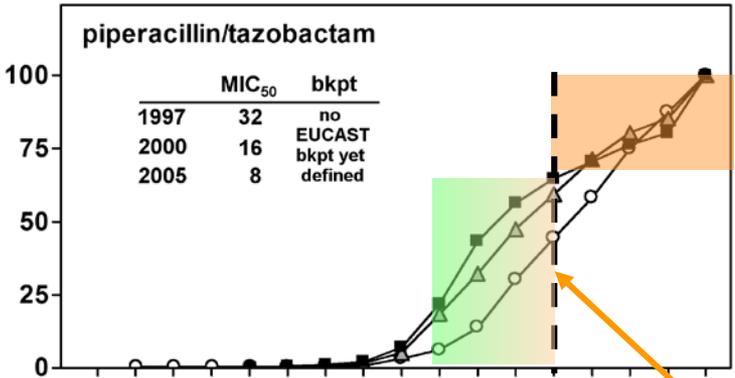
risque élevé
(population > de la valeur "R")



Mesaros et al. *Pseudomonas aeruginosa*: resistance and therapeutic options at the turn of the new millennium. Clin Microbiol Infect. 2007 Jun;13(6):560-78.

MIC (mg/L)

○ 1997 ▲ 2000 ■ 2005



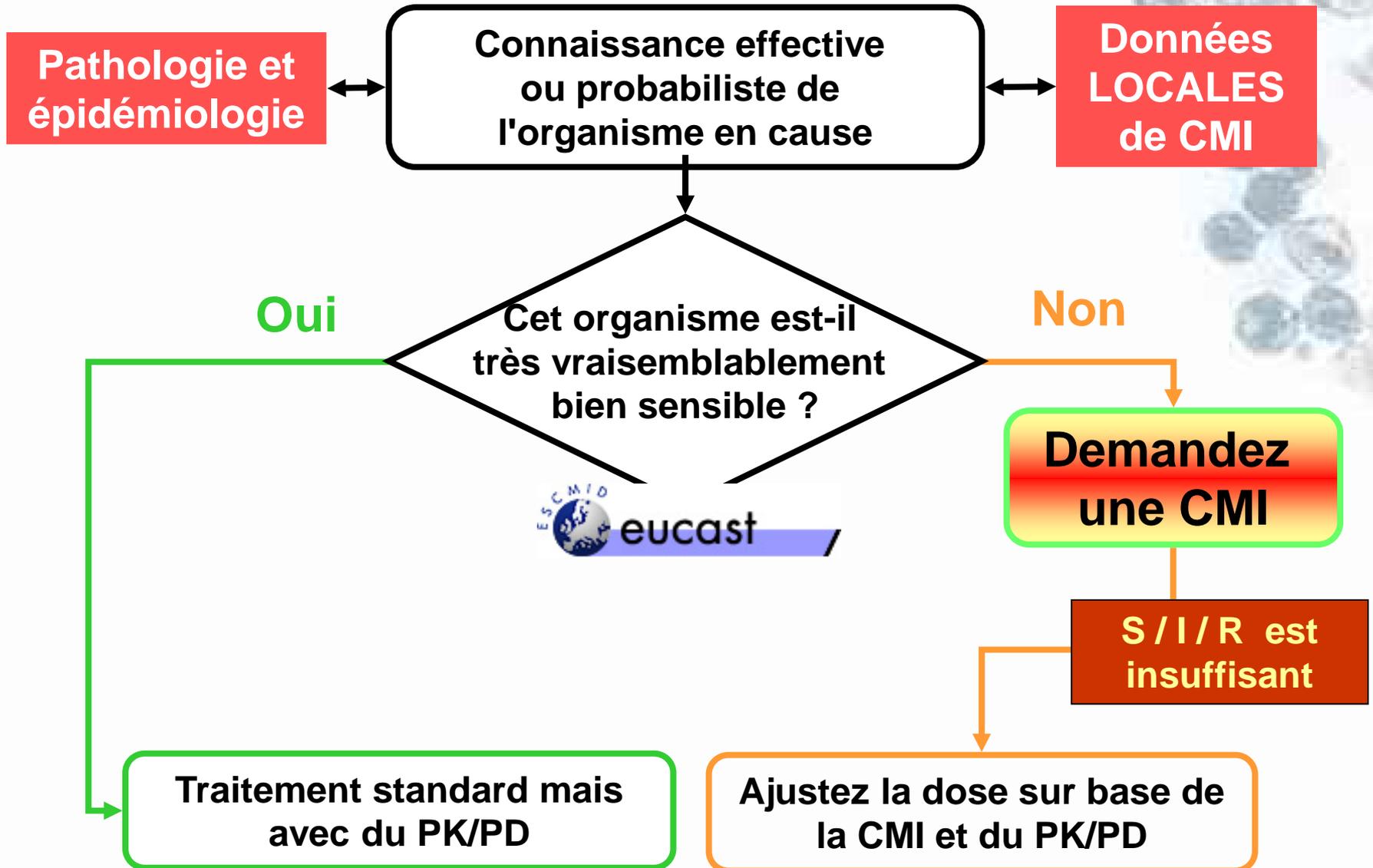
MIC (mg/L)

Application pour le *Pseudomonas*...

mais ces populations sont également à risque

Mesaros et al. *Pseudomonas aeruginosa*: resistance and therapeutic options at the turn of the new millennium. Clin Microbiol Infect. 2007 Jun;13(6):560-78.

Des clés pour le succès...



Des clés pour le succès (suite). ..

